

## PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 07-133264  
(43)Date of publication of application : 23.05.1995

(51)Int.Cl.: C07D233/88  
A61K 31/415  
A61K 31/425  
A61K 31/44  
A61K 31/47  
C07D277/50  
C07D277/54  
C07D401/04  
C07D403/06  
C07D409/04  
C07D417/04  
C07D417/04  
C07D417/04  
C07D417/12  
C07D487/04  
//(C07D403/06  
C07D209/00  
C07D233/00  
(C07D487/04  
C07D233/00  
C07D253/00 )

(21) Application number : 06-027096

(71)Applicant : OTSUKA PHARMACEUT CO LTD

(22) Date of filing : 25.02.1994

(72)Inventor : YASUMURA KOICHI  
MIYAJIMA KEISUKE  
NAGAHAMA TAKAO  
ISHIKAWA SHINTARO  
TOYAMA YUKO  
SUGIYAMA KAZUHISA

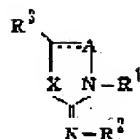
(30)Priority

**(54) INHIBITOR OF MAILLARD REACTION**

**(57)Abstract:**

**PURPOSE:** To obtain the subject inhibitor, containing a compound expressed by a specific formula as an active ingredient and useful as a therapeutic medicine for diabetes and various diseases concerned with aging.

**CONSTITUTION:** This inhibitor contains a compound expressed by the formula [R1 is H, a lower alkoxy carbonyl-lower alkyl, a phenyl-lower alkyl or a (substituted)phenyl; R2 is amino, phenylsulfonylamino or N=R4 (R4 is a lower alkylidene, a lower cycloalkylidene, etc.); R3 is H, a lower alkyl, a lower alkenyl, a phenyl-lower alkoxy-lower alkyl, a (hydroxyl group-containing) phenyl, etc.; X is S, N(R10) (R10 is H or a lower alkoxy carbonyl-lower alkyl); the symbol = is single bond (A is carbonyl in this case) or double bond [A is =C(R11) in this case (R11 is a lower alkyl, a lower alkoxy carbonyl-lower alkyl, etc.)] e.g. 5-(4-benzyloxybenzyl)-2-isopropylidenehydrazinoimidazolidin-4-one.



\* NOTICES \*

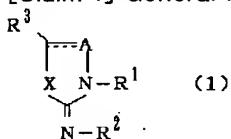
Japan Patent Office is not responsible for any damages caused by the use of this translation.

1. This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
2. \*\*\*\* shows the word which can not be translated.
3. In the drawings, any words are not translated.

**CLAIMS**

[Claim(s)]

[Claim 1] General formula. [Formula 1]



R1 shows among [formula the phenyl group which has had 1-3 bases chosen from a halogen atom, a hydroxyl group, a nitro group, a low-grade alkyl group, a lower alkoxy group, and a low-grade alkyl thio machine as the phenyl low-grade alkyl group which has had a hydrogen atom, a low-grade alkoxy carbonyl low-grade alkyl group, and 1-3 bases chosen from a halogen atom, a hydroxyl group, a nitro group, a low-grade alkyl group, lower alkoxy group, and a low-grade alkyl thio machine as a substituent on a phenyl ring, or a substituent. R2 Phenyl sulfonylamino machine or basis-N=R4 (R4 shows the low-grade alkylidene machine which has a low-grade alkylidene machine and 1-2 low-grade cycloalkyl machines, a low-grade cycloalkylidene machine, a diphenyl low-grade alkylidene machine, or a phenyl low-grade alkylidene machine) which has had an amino group and the basis chosen from a halogen atom, a hydroxyl group, the amino group, and a low-grade alkanoyl amino machine as a substituent on a phenyl ring is shown. R3 \*\*\*\*\*; — low-grade alkyl group; — low-grade alkenyl machine; — phenyl low-grade alkoxy one — low-grade — 5 members which have 1-2 hetero atoms chosen from the group which consists of the phenyl group; nitrogen atom and sulfur atom which have had the alkyl group; hydroxyl group, or 6 members an unsaturation heterocycle low-grade alkyl group ; (This heterocycle may condense with the benzene ring and may have the hydroxyl group as a substituent on this heterocycle and the condensed benzene ring) Machine-W-(NH) b-CO-OR5 (W shows a low-grade alkylene machine) R5 A hydrogen atom, low-grade alkyl group, and phenyl low-grade alkyl group is shown, and b shows 0 or 1. ; machine-Z-CO-Ra A low-grade alkylene machine is shown by the {this inside Z of a basis. Ra — basis-Tyr(ORa1)-ORb1, basis-Leu-ORb2, basis-Tyr-ORb3, basis-Asp(ORa2)-ORb4, and basis-Ph-Gly-ORb5 (the inside Ra1 and Ra2 of each basis — a hydrogen atom or a benzyl —) Rb1, Rb2, Rb3, Rb4, and Rb5 are a hydrogen atom or a low-grade alkyl group — basis-N (R6)-R7 [ or ] (R6 — a low-grade alkyl group —) A carboxy low-grade alkyl group, a low-grade alkoxy carbonyl low-grade alkyl group, As a phenyl low-grade alkyl group, a low-grade cycloalkyl machine, and a substituent, a halogen atom, A hydroxyl group, a nitro group, a low-grade alkyl group, a lower alkoxy group, a low-grade alkyl thio machine, A carboxy group, a low-grade alkoxy carbonyl group, a phenyl lower alkoxy group, A low-grade alkylene dioxy machine, a morpholino machine, a halogenation low-grade alkyl group, A carboxy low-grade alkyl group, a low-grade alkoxy carbonyl low-grade alkyl group, 6-hydroxy — A 2, 5, 7, and 8-tetramethyl-2-chromanyl-methoxy machine and 6-low-grade alkanoloxo — The phenyl group, naphthyl group which have had 1-3 bases chosen from a 2, 5, 7, and 8-tetramethyl-2-chromanyl-methoxy machine, the unsaturation heterocycle low-grade alkyl group of 5 members which have 1-2 hetero atoms chosen from the group which consists of 3, a 4-dihydroKARUBO styryl machine, a morpholino machine, a nitrogen atom, an oxygen atom, and

a sulfur atom, or 6 members -- being shown -- R7 a hydrogen atom or a low-grade alkyl group -- being shown -- shown]; or the basis [Formula 2]



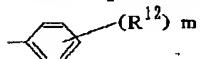
[B shows a low-grade alkylene machine. R8 A hydroxyl group, a nitro group, the amino group, A halogen atom, a low-grade alkyl group, a lower alkoxy group, a phenoxy machine, A phenyl low-grade alkyl group, a low-grade alkyl thio machine, the phenylthio machine that has had the halogen atom, A phenyl low-grade alkyl thio machine, the benzoylaminio machine which has had 1-3 halogen atoms, or basis-O-D-R9 (D shows a low-grade alkylene machine) R9 On a phenyl ring, as a substituent A halogen atom, a hydroxyl group, a nitro group, The phenyl group which has had 1-3 bases chosen from a low-grade alkyl group, a lower alkoxy group, and a low-grade alkyl thio machine (this phenyl ring may condense with the benzene ring or a cyclohexane ring), The saturation or the unsaturation heterocycle machine (this heterocycle may condense with the benzene ring) of 5 members which have one hetero atom chosen from the group which consists of a nitrogen atom, a sulfur atom, and an oxygen atom, or 6 members you may have 1-5 bases chosen from a hydroxyl group and a low-grade alkyl group as a substituent on this heterocycle top and this heterocycle, and the condensed benzene ring -- a low-grade cycloalkyl machine or a naphthoquinone machine -- being shown -- it is shown and n shows} which shows the integer of 0, or 1-3 X shows -S- or -N(R10)- (R10 shows a hydrogen atom or a low-grade alkoxy carbonyl low-grade alkyl group).

[Formula 3]

\*\*\*\*\* or a double bond is shown. however . [Formula 4]

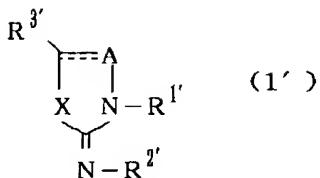
When \*\*\*\*\* is shown, A shall show a carbonyl group. [Formula 5]

=C(R11)-[R11 are the phenylcarbamoyl low-grade [ as for A ] alkyl group which has had 1-2 lower alkoxy groups on the low-grade alkyl group which has had 1-3 halogen atoms, a low-grade alkoxy carbonyl low-grade alkyl group, a carboxy low-grade alkyl group, a pyridyl machine, a thienyl group, a thiazolyl machine, and a phenyl ring when \*\*\*\*\* is shown, or a basis. [Formula 6]



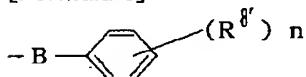
(-- R -- 12 -- a halogen -- an atom -- a hydroxyl group -- a nitro group -- low-grade -- an alkyl group -- a lower alkoxy group -- low-grade -- an alkyl -- a thio -- a machine -- a carboxy group -- phenylthio -- a machine -- or -- a phenyl -- a ring -- a top -- a halogen -- an atom -- one -- three -- a piece -- having -- things -- it is -- a phenyl -- a lower alkoxy group -- being shown -- m -- zero -- or -- one -- three -- a Moreover, the above R4 It may join together mutually and R10 may form 6 - 8 member ring (however, in forming this ring, A shows a carbonyl group). However, R3 It is R1, when a hydrogen atom is shown and A shows a carbonyl group. A hydrogen atom or a low-grade alkoxy carbonyl low-grade alkyl group must not be shown. Moreover, R3 It may join together mutually and R11 may form 5 - 8 member ring. ] The Maillard-reaction inhibitor characterized by containing at least one of the compounds which come out and are chosen from the compound shown and its salt as an active principle.

[Claim 2] General formula. [Formula 7]



R1' shows among [formula the phenyl group which has had 1-3 bases chosen from a halogen atom, a low-grade alkyl group, and a lower alkoxy group as the phenyl low-grade alkyl group which has had a hydrogen atom, a low-grade alkoxy carbonyl low-grade alkyl group, and 1-3 bases chosen from a halogen atom, a low-grade alkyl group, and a lower alkoxy group as a substituent on a phenyl ring, or a substituent. R2' shows basis-N=R4' (R4' shows a low-grade alkylidene machine, a diphenylmethylene machine, or a phenyl low-grade alkylidene machine). R3' Hydrogen atom, low-grade alkyl group, and basis-CH<sub>2</sub>-CO-OR5' (R5' shows a hydrogen atom or a low-grade alkyl group), The unsaturation heterocycle low-grade alkyl group of 5 members which have one hetero atom chosen from the group which consists of the phenyl group, nitrogen atom, and sulfur atom which have had the hydroxyl group, or 6 members, basis-CH<sub>2</sub>-CO-NHR6' (R6' — a low-grade alkyl group and a carboxy low-grade alkyl group — ) A low-grade alkoxy carbonyl low-grade alkyl group, a phenyl low-grade alkyl group, The phenyl low-grade alkoxy low-grade alkyl group or basis which shows a phenyl group [ which has had a cyclo low-grade alkyl group and 1-2 bases chosen from a carboxy group and a low-grade alkoxy carbonyl group as a substituent ] or 3, and 4-dihydroKARUBO styryl machine.

[Formula 8]



[B shows a low-grade alkylene machine. R8' A hydroxyl group, a nitro group, the amino group, a halogen atom, a low-grade alkyl group, A lower alkoxy group, a phenoxy machine, a phenyl low-grade alkyl group, a low-grade alkyl thio machine, A phenylthio machine, a phenyl low-grade alkyl thio machine, the benzoylamino machine that has had 1-3 halogen atoms, The phenyl lower alkoxy group (the phenyl ring of this basis may condense with the benzene ring or a cyclohexane ring), nitrogen atom which have had 1-3 bases chosen from a halogen atom, a low-grade alkyl group, and a lower alkoxy group as a substituent on a phenyl ring, The saturation or the unsaturation heterocycle lower alkoxy group (this heterocycle may condense with the benzene ring) of 5 members which have one hetero atom chosen from the group which consists of a sulfur atom and an oxygen atom, or 6 members Or you may have 1-5 bases chosen from a hydroxyl group and a low-grade alkyl group as a substituent on this heterocycle, basis-O-D-R9' (D shows a low-grade alkylene machine and R9' shows a cyclo low-grade alkyl group or a naphthoquinone machine) is shown. n shows} which shows the integer of 0, or 1-3. X shows -S- or -N(R10')- (R10' shows a hydrogen atom or a low-grade alkoxy carbonyl low-grade alkyl group).

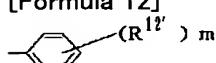
[Formula 9]

\*\*\*\*\* or a double bond is shown. however . [Formula 10]

When \*\*\*\*\* is shown, A shall show a carbonyl group. [Formula 11]

When \*\*\*\*\* is shown, for A, =C(R11')-[R11' is a low-grade alkyl group or a basis.]

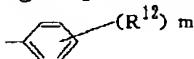
[Formula 12]



(R12' shows the phenyl lower alkoxy group which has had 1-3 halogen atoms on a halogen

atom, a low-grade alkyl group, a lower alkoxy group, a hydroxyl group, a phenylthio machine, or a phenyl ring.) m — the integer of 0, or 1–3 — being shown — shown} shall be shown Moreover, above-mentioned R4' and R10' It may join together mutually, and 6 – 8 member ring may be formed (however, in forming this ring, A shows a carbonyl group), and they are R3' and R11'. It may join together mutually and 5 – 8 member ring may be formed. However, when R3' shows a hydrogen atom and A shows a carbonyl group, R1' must not show a hydrogen atom or a low-grade alkoxy carbonyl low-grade alkyl group. ] The Maillard-reaction inhibitor characterized by containing at least one of the compounds which come out and are chosen from the compound shown and its salt as an active principle.

[Claim 3] A general formula according to claim 1 (however, when R4 and R10 join together mutually and they form 6 – 8 member ring) A shows a carbonyl group and is R3. A hydrogen atom must not be shown and it is R3. When a hydrogen atom is shown and A shows a carbonyl group R1 A hydrogen atom or a low-grade alkoxy carbonyl low-grade alkyl group must not be shown, and it is R3 further. Low-grade alkyl group and low-grade ARUKENIRU machine or basis-W-CO-OR5 When shown, X must not show -S-, and R11 is a basis further again. [Formula 13]



In a \*\*\*\*\* case, it is R2. The amino group must not be shown and R11 must not show a low-grade alkoxy carbonyl low-grade alkyl group or a thiienyl group further again. The compound expressed or its salt.

---

[Translation done.]

## \* NOTICES \*

Japan Patent Office is not responsible for any damages caused by the use of this translation.

1. This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
2. \*\*\*\* shows the word which can not be translated.
3. In the drawings, any words are not translated.

## CORRECTION or AMENDMENT

[Official Gazette Type] Printing of amendment by the convention of 2 of Article 17 of patent law.

[Section partition] The 2nd partition of the 3rd section.

[Date of issue] October 15, Heisei 8 (1996).

[Publication No.] Publication number 7-133264.

[Date of Publication] May 23, Heisei 7 (1995).

[\*\*\*\* format] Open patent official report 7-1333.

[Filing Number] Japanese Patent Application No. 6-27096.

[International Patent Classification (6th Edition)]

C07D 233/88		
A61K 31/415	ADP	
31/425		
31/44		
31/47		
C07D 277/50		
277/54		
401/04 233		
403/06 209		
409/04 233		
417/04 213		
233		
333		
417/12 215		
487/04 144		
//(C07D 403/06	)	
209:00		
233:00		
(C07D 487/04	)	
233:00		
253:00		

[FI]

C07D 233/88		7019-4C.
A61K 31/415	ADP	9454-4C.
31/425		9454-4C.
31/44		9454-4C.
31/47		9454-4C.
C07D 277/50		9283-4C.
277/54		9283-4C.
401/04 233		7602-4C.
403/06 209		7602-4C.
409/04 233		7602-4C.
417/04 213		7602-4C.
233 7602-4C.		
333 7602-4C.		
417/12 215		7602-4C.
487/04 144		7019-4C.

[Procedure revision]

[Filing Date] June 26, Heisei 7.

[Procedure amendment 1]

[Document to be Amended] Specification.

[Item(s) to be Amended] Claim.

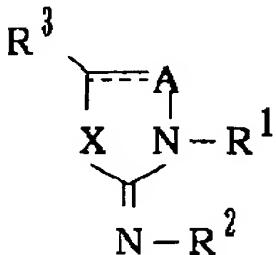
[Method of Amendment] Change.

[Proposed Amendment]

[Claim(s)]

[Claim 1] General formula.

[Formula 1]



R1 shows among [formula the phenyl group which has had 1-3 bases chosen from a halogen atom, a hydroxyl group, a nitro group, a low-grade alkyl group, a lower alkoxy group, and a low-grade alkyl thio machine as the phenyl low-grade alkyl group which has had a hydrogen atom, a low-grade alkoxy carbonyl low-grade alkyl group, and 1-3 bases chosen from a halogen atom, a hydroxyl group, a nitro group, a low-grade alkyl group, lower alkoxy group, and a low-grade alkyl thio machine as a substituent on a phenyl ring, or a substituent. R2 Phenyl sulfonylamino machine or basis-N=R4 (R4 shows the low-grade alkylidene machine which has a low-grade alkylidene machine and 1-2 low-grade cycloalkyl machines, a low-grade cyclo alkylidene machine, a diphenyl low-grade alkylidene machine, or a phenyl low-grade alkylidene machine) which has had an amino group and the basis chosen from a halogen atom, a hydroxyl group, the amino group, and a low-grade alkanoyl amino machine as a substituent on a phenyl ring is shown. R3 \*\*\*\*\*; — low-grade alkyl group; — low-grade alkenyl machine; — phenyl low-grade alkoxy one — low-grade — 5 members which have 1-2 hetero atoms chosen from the group which consists of the phenyl group; nitrogen atom and sulfur atom which have had the alkyl group; hydroxyl group, or 6 members an unsaturation heterocycle low-grade alkyl group ; (This heterocycle may condense with the benzene ring and may have the hydroxyl group as a substituent on this heterocycle and the condensed benzene ring) Machine-W-(NH) b-CO-OR5 (W shows a low-grade alkylene machine) R5 A hydrogen atom, low-grade alkyl group, and phenyl low-grade alkyl group is shown, and b shows 0 or 1.; machine-Z-CO-Ra A low-grade alkylene machine is shown by the [this inside Z of a basis. Ra — basis-Tyr(ORa1)-ORb1, basis-Leu-ORb2, basis-Tyr-ORb3, basis-Asp(ORa2)-ORb4, and basis-Ph-Gly-ORb5 (the inside Ra1 and Ra2 of each basis — a hydrogen atom or a benzyl —) Rb1, Rb2, Rb3, Rb4, and Rb5 are a hydrogen atom or a low-grade alkyl group — basis-N(R6)-R7 [ or ] (R6 — a low-grade alkyl group —) A carboxy low-grade alkyl group, a low-grade alkoxy carbonyl low-grade alkyl group, As a phenyl low-grade alkyl group, a low-grade cycloalkyl machine, and a substituent, a halogen atom, A hydroxyl group, a nitro group, a low-grade alkyl group, a lower alkoxy group, a low-grade alkyl thio machine, A carboxy group, a low-grade alkoxy carbonyl group, a phenyl lower alkoxy group, A low-grade alkylene dioxy machine, a morpholino machine, a halogenation low-grade alkyl group, A carboxy low-grade alkyl group, a low-grade alkoxy carbonyl low-grade alkyl group, 6-hydroxy — A 2, 5, 7, and 8-tetramethyl-2-chromanyl-methoxy machine and 6-low-grade alkanoloxo — The phenyl group, naphthyl group which have had 1-3 bases chosen from a 2, 5, 7, and 8-tetramethyl-2-chromanyl-methoxy machine, the unsaturation heterocycle low-grade alkyl group of 5 members which have 1-2 hetero atoms chosen from the group which consists of 3, a 4-dihydroKARUBO styryl machine, a morpholino machine, a nitrogen atom, an oxygen atom, and a sulfur atom, or 6 members — being shown — R7 a hydrogen atom or a low-grade alkyl group — being shown — shown]; or the basis

[Formula 2]



{B shows a low-grade alkylene machine. R8 A hydroxyl group, a nitro group, the amino group, A halogen atom, a low-grade alkyl group, a lower alkoxy group, a phenoxy machine, A phenyl low-grade alkyl group, a low-grade alkyl thio machine, the phenylthio machine that has had the halogen atom, A phenyl low-grade alkyl thio machine, the benzoylamino machine which has had 1-3 halogen atoms, or basis-O-D-R9 (D shows a low-grade alkylene machine) R9 On a phenyl ring, as a substituent A halogen atom, a hydroxyl group, a nitro group, The phenyl group which has had 1-3 bases chosen from a low-grade alkyl group, a lower alkoxy group, and a low-grade alkyl thio machine (this phenyl ring may condense with the benzene ring or a cyclohexane ring). The saturation or the unsaturation heterocycle machine (this heterocycle may condense with the benzene ring) of 5 members which have one hetero atom chosen from the group which consists of a nitrogen atom, a sulfur atom, and an oxygen atom, or 6 members you may have 1-5 bases chosen from a hydroxyl group and a low-grade alkyl group as a

substituent on this heterocycle top and this heterocycle, and the condensed benzene ring -- a low-grade cycloalkyl machine or a naphthoquinone machine -- being shown -- it is shown and n shows} which shows the integer of 0, or 1-3 X shows -S- or -N(R10)- (R10 shows a hydrogen atom or a low-grade alkoxy carbonyl low-grade alkyl group).

[Formula 3]

\*\*\*\*\* or a double bond is shown. however .

[Formula 4]

When \*\*\*\*\* is shown, A shall show a carbonyl group.

[Formula 5]

=C(R11)-[R11 are the phenylcarbamoyl low-grade [ as for A ] alkyl group which has had 1-2 lower alkoxy groups on the low-grade alkyl group which has had 1-3 halogen atoms, a low-grade alkoxy carbonyl low-grade alkyl group, a carboxy low-grade alkyl group, a pyridyl machine, a thieryl group, a thiazolyl machine, and a phenyl ring when \*\*\*\*\* is shown, or a basis.

[Formula 6]



(— R — 12 — a halogen — an atom — a hydroxyl group — a nitro group — low-grade — an alkyl group — a lower alkoxy group — low-grade — an alkyl — a thio — a machine — a carboxy group — phenylthio — a machine — or — a phenyl — a ring — a top — a halogen — an atom — one — — — three — a piece — having — things — it is — a phenyl — a lower alkoxy group — being shown — m — zero — or — one — — — three — a Moreover, the above R4 It may join together mutually and R10 may form 6 — 8 member ring (however, in forming this ring, A shows a carbonyl group). However, R3 It is R1, when a hydrogen atom is shown and A shows a carbonyl group. A hydrogen atom or a low-grade alkoxy carbonyl low-grade alkyl group must not be shown. Moreover, R3 It may join together mutually and R11 may form 5 — 8 member ring. ] The Maillard-reaction inhibitor characterized by containing at least one of the compounds which come out and are chosen from the compound shown and its salt as an active principle.

[Claim 2] X -S- it is — R1 — a hydrogen atom — it is — R2 — basis-N=R4 it is — R3 — basis-Z-CO-Ra — it is

[Formula 7]

The Maillard-reaction inhibitor characterized by containing at least one of the compounds chosen from the compound according to claim 1 whose A it is \*\*\*\*\* and is a carbonyl group, and its salt as an active principle.

[Claim 3] The Maillard-reaction inhibitor characterized by containing at least one of the compounds chosen from 2-isopropylidene hydrazino-5-(N-phenylcarbamoyl methyl) thiazolidine-4-ON and its salt as an active principle.

[Claim 4] A general formula according to claim 1 (however, when R4 and R10 join together mutually and they form 6 — 8 member ring) A shows a carbonyl group and is R3. A hydrogen atom must not be shown and it is R3.

When a hydrogen atom is shown and A shows a carbonyl group R1 A hydrogen atom or a low-grade alkoxy carbonyl low-grade alkyl group must not be shown, and it is R3 further. Low-grade alkyl group and low-grade ARUKENIRU machine or basis-W-CO-OR5 When shown, X must not show -S-, and R11 is a basis further again.

[Formula 8]



In a \*\*\*\*\* case, it is R2. The amino group must not be shown and R11 must not show a low-grade alkoxy carbonyl low-grade alkyl group or a thieryl group further again. The compound expressed or its salt.

[Claim 5] X -S- it is — R1 — a hydrogen atom — it is — R2 — basis-N=R4 it is — R3 — basis-Z-CO-Ra — it

is  
[Formula 9]

---

The compound according to claim 4 whose A it is \*\*\*\*\* and is a carbonyl group, or its salt.  
[Claim 6] 2-isopropylidene hydrazino-5-(N-phenylcarbamoyl methyl) thiazolidine-4-ON or its salt.

[Procedure amendment 2]

[Document to be Amended] Specification.

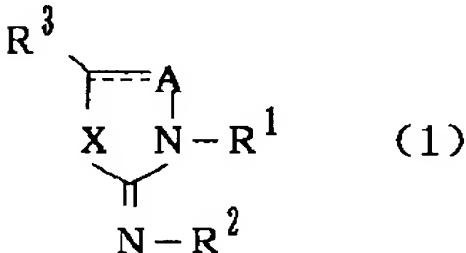
[Item(s) to be Amended] 0010.

[Method of Amendment] Change.

[Proposed Amendment]

[0010]

[Formula 10]



[Procedure amendment 3]

[Document to be Amended] Specification.

[Item(s) to be Amended] 0014.

[Method of Amendment] Change.

[Proposed Amendment]

[0014]

[Formula 11]



[Procedure amendment 4]

[Document to be Amended] Specification.

[Item(s) to be Amended] 0017.

[Method of Amendment] Change.

[Proposed Amendment]

[0017]

[Formula 12]

---

[Procedure amendment 5]

[Document to be Amended] Specification.

[Item(s) to be Amended] 0019.

[Method of Amendment] Change.

[Proposed Amendment]

[0019]

[Formula 13]

---

[Procedure amendment 6]

[Document to be Amended] Specification.

[Item(s) to be Amended] 0021.

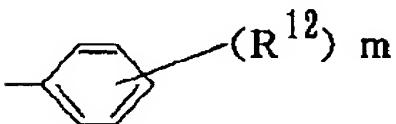
[Method of Amendment] Change.

[Proposed Amendment]

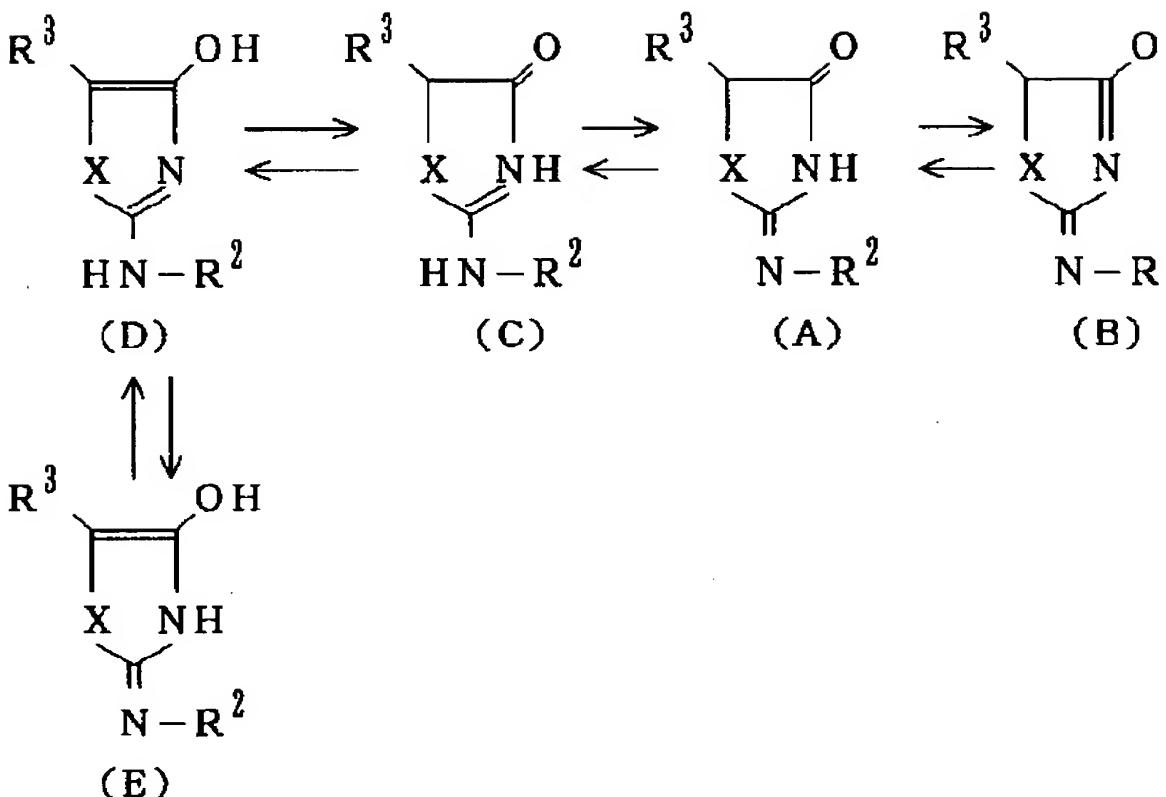
[0021]

[Formula 14]

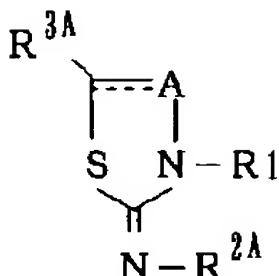
[Procedure amendment 7]  
 [Document to be Amended] Specification.  
 [Item(s) to be Amended] 0023.  
 [Method of Amendment] Change.  
 [Proposed Amendment]  
 [0023]  
 [Formula 15]



[Procedure amendment 8]  
 [Document to be Amended] Specification.  
 [Item(s) to be Amended] 0067.  
 [Method of Amendment] Change.  
 [Proposed Amendment]  
 [0067]  
 [Formula 16]



[Procedure amendment 9]  
 [Document to be Amended] Specification.  
 [Item(s) to be Amended] 0074.  
 [Method of Amendment] Change.  
 [Proposed Amendment]  
 [0074]  
 [Formula 17]

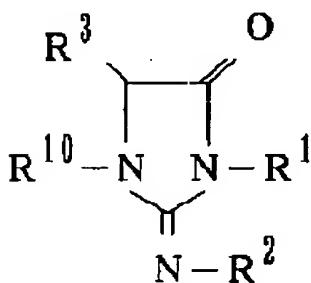


(1 A)

[Procedure amendment 10]  
 [Document to be Amended] Specification.  
 [Item(s) to be Amended] 0076.  
 [Method of Amendment] Change.  
 [Proposed Amendment]  
 [0076]  
 [Formula 18]

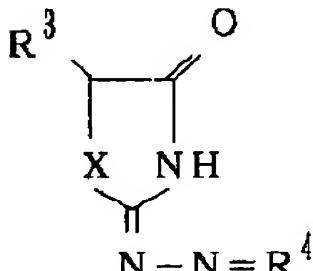
---

[Procedure amendment 11]  
 [Document to be Amended] Specification.  
 [Item(s) to be Amended] 0081.  
 [Method of Amendment] Change.  
 [Proposed Amendment]  
 [0081]  
 [Formula 19]



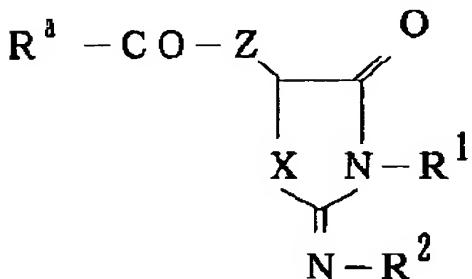
(1 B)

[Procedure amendment 12]  
 [Document to be Amended] Specification.  
 [Item(s) to be Amended] 0085.  
 [Method of Amendment] Change.  
 [Proposed Amendment]  
 [0085]  
 [Formula 20]



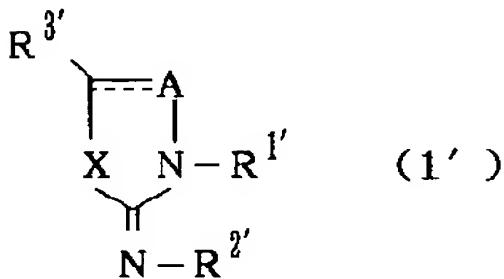
## (1 C)

[Procedure amendment 13]  
 [Document to be Amended] Specification.  
 [Item(s) to be Amended] 0089.  
 [Method of Amendment] Change.  
 [Proposed Amendment]  
 [0089]  
 [Formula 21]



## (1 D)

[Procedure amendment 14]  
 [Document to be Amended] Specification.  
 [Item(s) to be Amended] 0092.  
 [Method of Amendment] Change.  
 [Proposed Amendment]  
 [0092]  
 [Formula 22]



[Procedure amendment 15]  
 [Document to be Amended] Specification.  
 [Item(s) to be Amended] 0094.  
 [Method of Amendment] Change.  
 [Proposed Amendment]  
 [0094]  
 [Formula 23]



[Procedure amendment 16]  
 [Document to be Amended] Specification.  
 [Item(s) to be Amended] 0096.  
 [Method of Amendment] Change.  
 [Proposed Amendment]

[0096]  
[Formula 24]

---

[Procedure amendment 17]  
[Document to be Amended] Specification.  
[Item(s) to be Amended] 0098.  
[Method of Amendment] Change.  
[Proposed Amendment]  
[0098]  
[Formula 25]

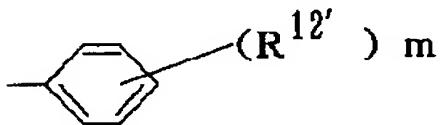
---

[Procedure amendment 18]  
[Document to be Amended] Specification.  
[Item(s) to be Amended] 0100.  
[Method of Amendment] Change.  
[Proposed Amendment]  
[0100]  
[Formula 26]

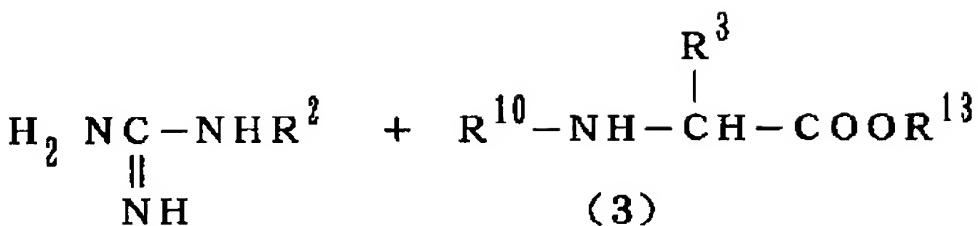
---

[Procedure amendment 19]  
[Document to be Amended] Specification.  
[Item(s) to be Amended] 0102.  
[Method of Amendment] Change.  
[Proposed Amendment]  
[0102]  
[Formula 27]

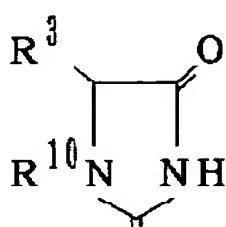
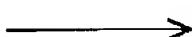
---



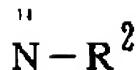
[Procedure amendment 20]  
[Document to be Amended] Specification.  
[Item(s) to be Amended] 0105.  
[Method of Amendment] Change.  
[Proposed Amendment]  
[0105]  
[Formula 28]



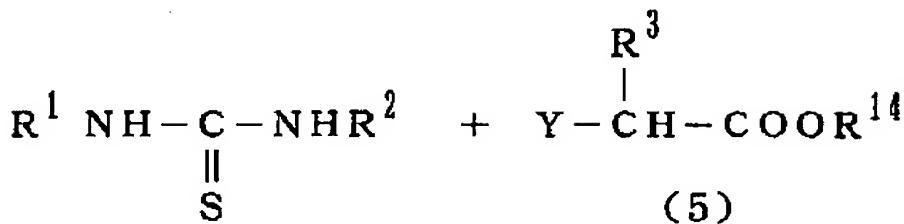
(2)



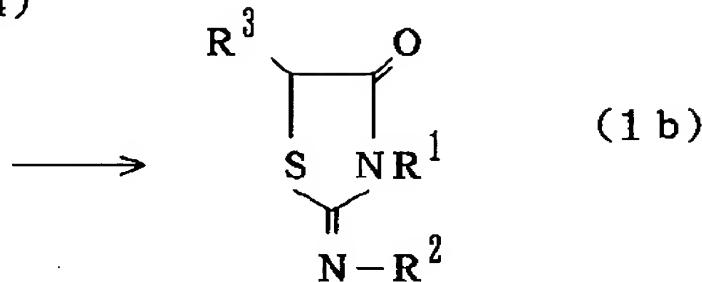
(1 a)



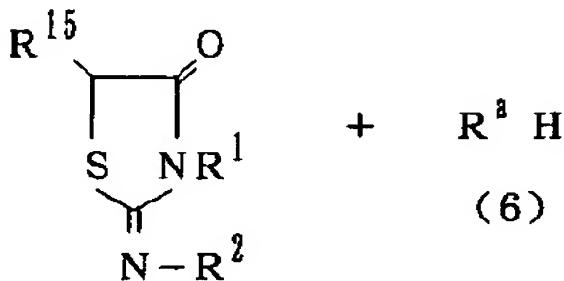
[Procedure amendment 21]  
 [Document to be Amended] Specification.  
 [Item(s) to be Amended] 0109.  
 [Method of Amendment] Change.  
 [Proposed Amendment]  
 [0109]  
 [Formula 29]



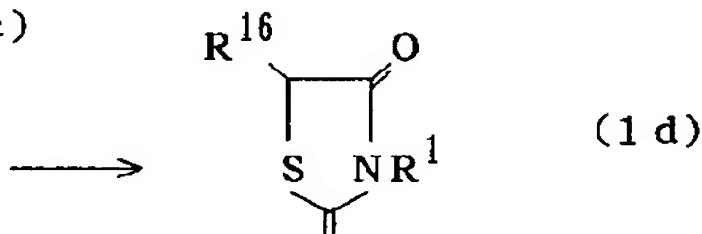
(4)



[Procedure amendment 22]  
 [Document to be Amended] Specification.  
 [Item(s) to be Amended] 0113.  
 [Method of Amendment] Change.  
 [Proposed Amendment]  
 [0113]  
 [Formula 30]



(1 c)





[Procedure amendment 23]

[Document to be Amended] Specification.

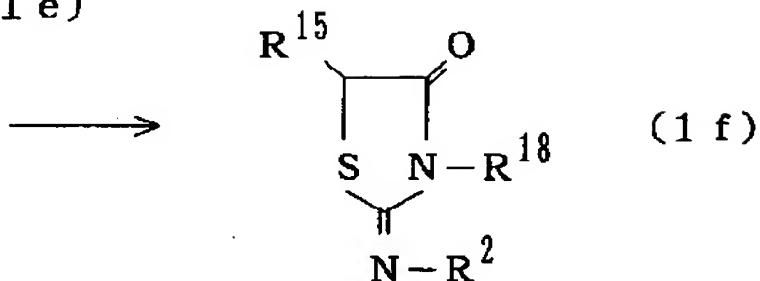
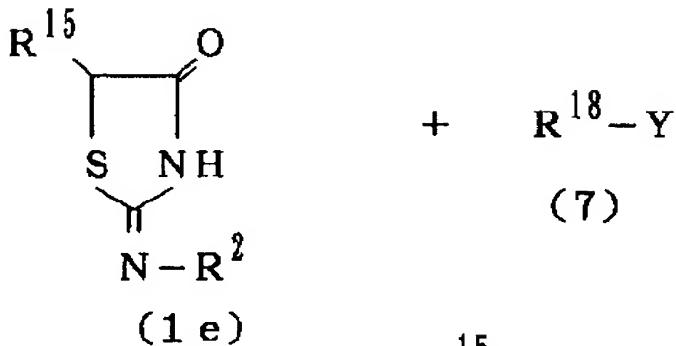
[Item(s) to be Amended] 0121.

[Method of Amendment] Change.

[Proposed Amendment]

[0121]

[Formula 31]



[Procedure amendment 24]

[Document to be Amended] Specification.

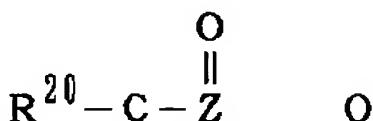
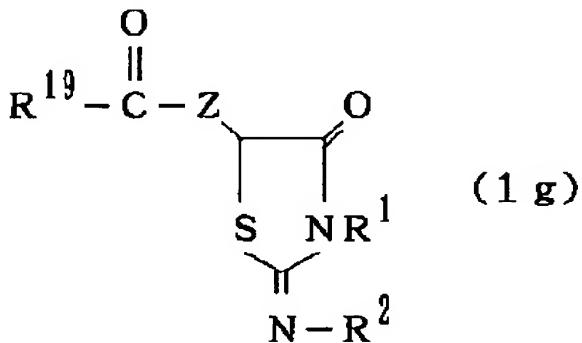
[Item(s) to be Amended] 0125.

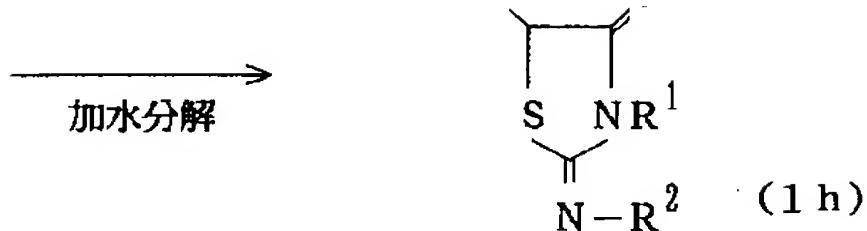
[Method of Amendment] Change.

[Proposed Amendment]

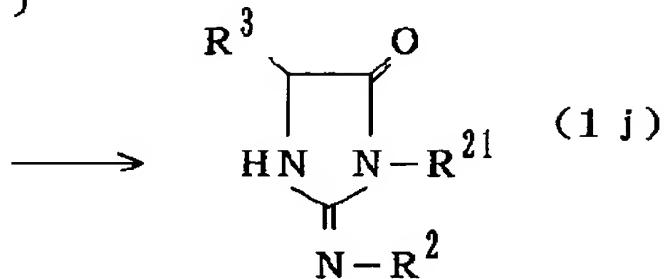
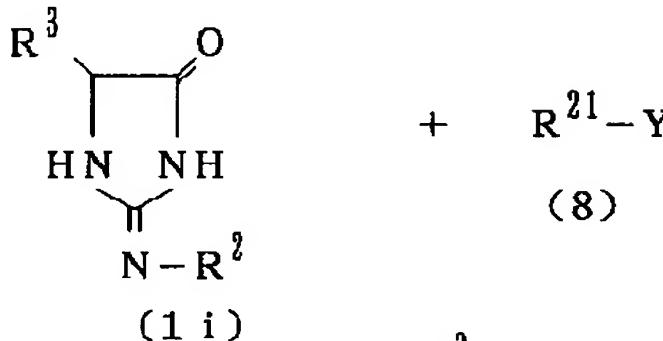
[0125]

[Formula 32]

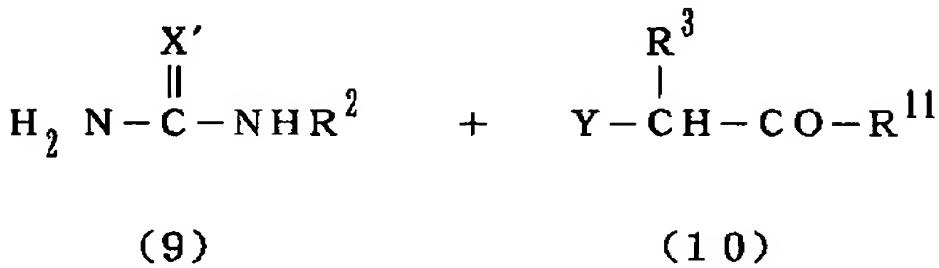


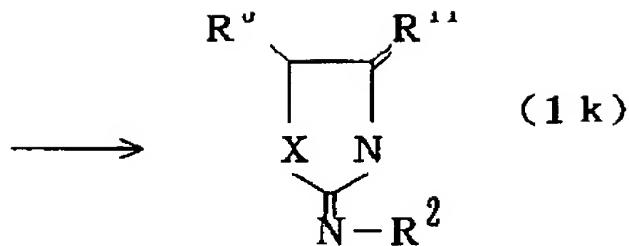


[Procedure amendment 25]  
[Document to be Amended] Specification.  
[Item(s) to be Amended] 0128.  
[Method of Amendment] Change.  
[Proposed Amendment]  
[0128]  
[Formula 33]

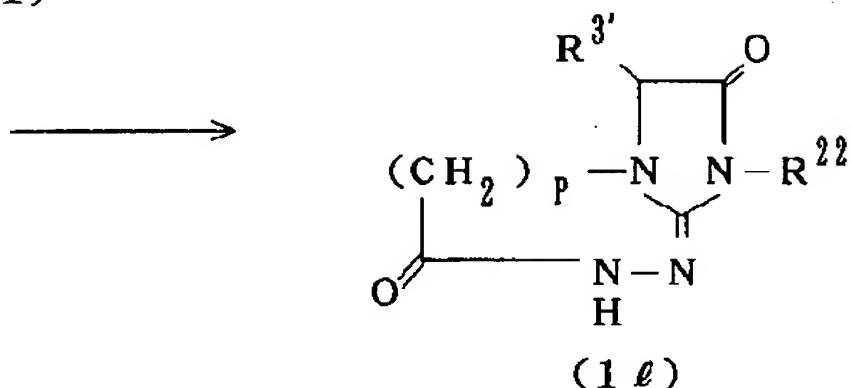
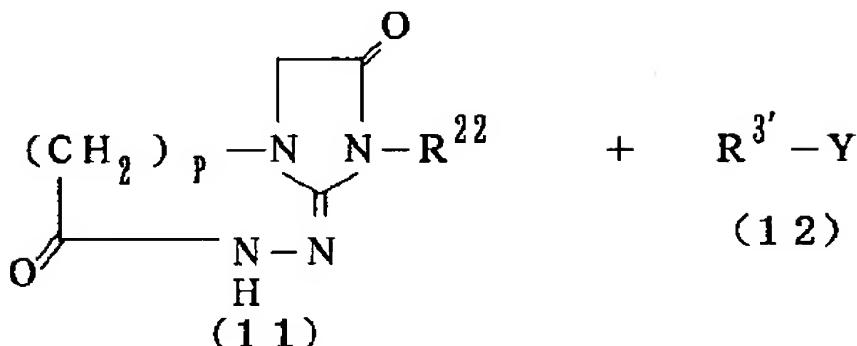


[Procedure amendment 26]  
[Document to be Amended] Specification.  
[Item(s) to be Amended] 0131.  
[Method of Amendment] Change.  
[Proposed Amendment]  
[0131]  
[Formula 34]

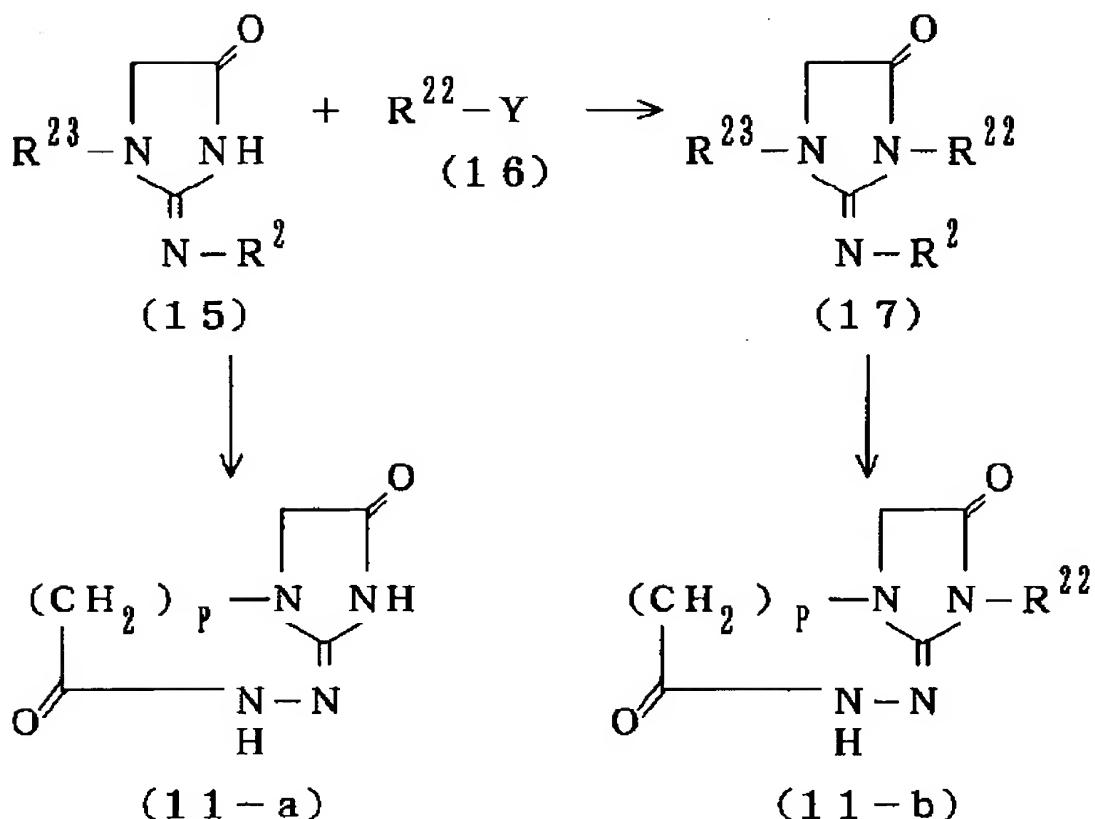
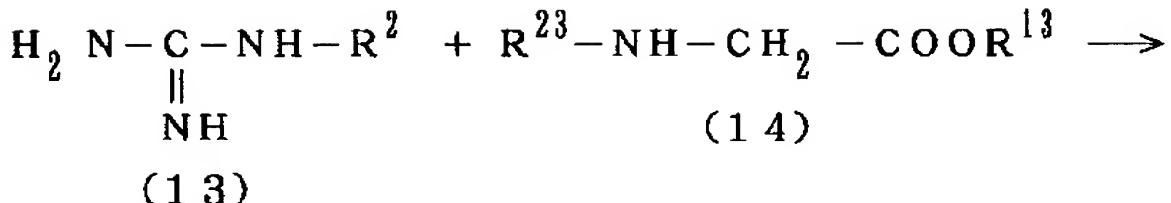




[Procedure amendment 27]  
 [Document to be Amended] Specification.  
 [Item(s) to be Amended] 0134.  
 [Method of Amendment] Change.  
 [Proposed Amendment]  
 [0134]  
 [Formula 35]



[Procedure amendment 28]  
 [Document to be Amended] Specification.  
 [Item(s) to be Amended] 0137.  
 [Method of Amendment] Change.  
 [Proposed Amendment]  
 [0137]  
 [Formula 36]



[Procedure amendment 29]

[Document to be Amended] Specification.

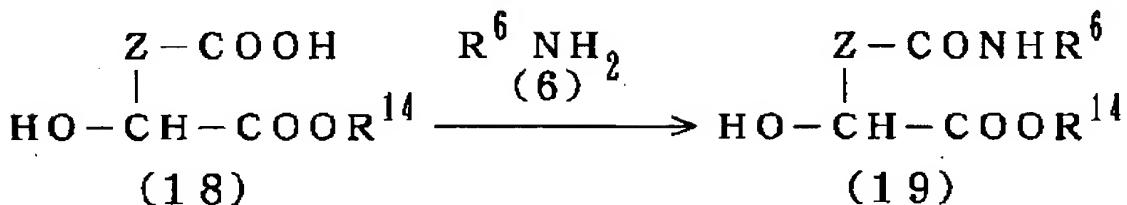
[Item(s) to be Amended] 0143.

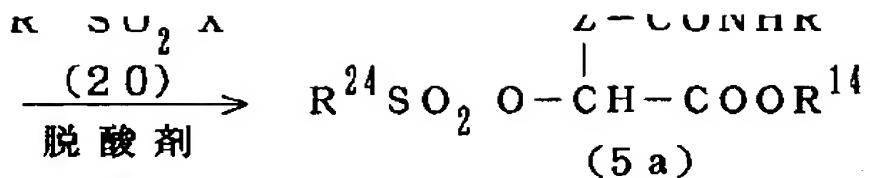
[Method of Amendment] Change.

[Proposed Amendment]

[0143]

[Formula 37]





---

[Translation done.]

(19)日本国特許庁 (JP)

## (12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平7-133264

(43)公開日 平成7年(1995)5月23日

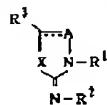
(51)Int.Cl. C 07 D 233/83 A 61 K 31/415 31/425 31/44 31/47	識別記号 ADP	序内整理番号 9454-4C 9454-4C 9454-4C 9454-4C	P I	技術表示箇所			
審査請求 未請求 請求項の数3 O.L (全52頁) 最終頁に続く							
(21)出願番号 特願平6-27096	(71)出願人 大塚製薬株式会社 京京都千代田区神田司町2丁目9番地						
(22)出願日 平成6年(1994)2月25日	(72)発明者 安村 貢一 滋賀県大津市打出浜8番11-401						
(31)優先権主張番号 特願平5-37720	(72)発明者 宮船 啓介 滋賀県大津市真野1-13-410号						
(32)優先日 平5(1993)2月26日	(72)発明者 長瀬 貴男 滋賀県大津市坂本7丁目30番56号						
(33)優先権主張国 日本 (JP)	(72)発明者 石川 伸太郎 滋賀県大津市篠山1丁目8番63号						
(31)優先権主張番号 特願平5-230243	(74)代理人 弁理士 三枝 英二 (外4名)						
(32)優先日 平5(1993)9月16日							
(33)優先権主張国 日本 (JP)							
最終頁に続く							

## (54)【発明の名称】メイラード反応阻害剤

## (57)【要約】(修正有)

【目的】メイラード反応阻害剤及びその有効成分化合物を提供する。

【構成】本発明のメイラード反応阻害剤は、一般式



(R<sup>1</sup>は低級アルキル基、ビリジル基、チエニル基、(置換)フェニル基等)；He tは5～6員の含N/S不飽和環(環)を示す)

で示される化合物又はその塩から選ばれる化合物の少なくとも一つを有効成分として含有するものである。〔式中、R<sup>1</sup>はH、基-CH<sub>2</sub>-COOR<sup>b</sup> (R<sup>b</sup>は低級アルキル基)等; R<sup>2</sup>はNH<sub>2</sub>、基-N=R<sup>1</sup> (R<sup>1</sup>はイソプロピリデン、ベンシリデン等); R<sup>3</sup>はH、低級アルキル基、基-CH<sub>2</sub>-He t、基-CH<sub>2</sub>-NH-COOR<sup>b</sup> (R<sup>b</sup>はH、低級アルキル基、ベンジル基等)、基-CH<sub>2</sub>-CO-O-R<sup>b</sup> (R<sup>b</sup>はカルボニルとアシド結合したアミノ酸残基、NH-He t等); Xは-S-または-N (R<sup>1</sup>)-(R<sup>1</sup>はH、基-CH<sub>2</sub>-COOR<sup>b</sup>等); Aは-CO-又は=C (R<sup>1</sup>)-(

(2)

特開平7-133264

2

基及び6-低級アルカノイルオキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチル-2-クロマニル-メチルオキシ基から選ばれる基を1~3個有することのあるフェニル基、ナフチル基、3, 4-ジヒドロカルボスチリル基、モルホリノ基、塩素原子、酸素原子及び硫黄原子からなる群より選ばれたヘテロ原子を1~2個有する5員もしくは6員の不飽和ヘテロ環低級アルキル基を示し、R'は水素原子又は低級アルキル基を示す)を示す) : 又は基

【化2】

10



(Bは低級アルキレン基を示し、R'は水酸基、ニトロ基、アミノ基、ハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、フェノキシ基、フェニル低級アルキル基、低級アルキルチオ基、ハロゲン原子を有することのあるフェニルチオ基、フェニル低級アルキルチオ基、ハロゲン原子を1~3個有することのあるベンゾイルアミン基又は基-O-D-R' (Dは低級アルキレン基を示し、

20

R'はフェニル環上に置換基としてハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、低級アルキル基、低級アルコキシ基及び低級アルキルチオ基から選ばれる基を1~3個有することのあるフェニル基(該フェニル環はベンゼン環又はシクロヘキサン環と縮合してもよい)、塩素原子、硫黄原子及び酸素原子からなる群より選ばれたヘテロ原子を1個有する5員又は6員の不飽和ヘテロ環低級アルキル基(該ヘテロ環はベンゼン環と縮合してもよく、該ヘテロ環上及び該ヘテロ環と縮合したベンゼン環上に置換基として水酸基を有してもよい)、低級シクロアルキル基又はナフトキノン基を示す)を示す。nは0又は1~3の整数を示す)を示す。

30

Xは-S-又は-N(R'')- (R''は水素原子、低級アルキル基、フェニル低級アルキル基を示し、bは0又は1を示す。) : 基-Z-CO-R' (該基中Zは低級アルキレン基を示し、R'は基-Ty r (OR'')-OR'', 基-L eu -OR'', 基-Ty r-OR'', 基-A sp (OR'')-OR'', 基-P h-G I y-OR'' (各基中R''及びR'''は水素原子又はベンジル基、R''', R'', R'''及びUR'''は水素原子又は低級アルキル基である)又は基-N(R'')-R' (R'は低級アルキル基、カルボキシ低級アルキル基、低級アルコキシカルボニル低級アルキル基、フェニル低級アルキル基、低級シクロアルキル基、置換基としてハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基、フェニル低級アルコキシ基、低級アルキレンジオキシ基、モルホリノ基、ハロゲン化低級アルキル基、カルボキシ低級アルキル基、低級アルコキシカルボニル低級アルキル基、6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチル-2-クロマニル-メチルオキシ

50

は単結合又は二重結合を示す。但し

【化4】

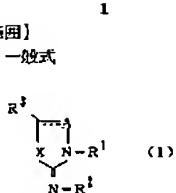
40 が単結合を示す時はAはカルボニル基を示すものとし、  
【化5】

が二重結合を示す時はAは=C (R'')- (R''はハロゲン原子を1~3個有することのある低級アルキル基、低級アルコキシカルボニル低級アルキル基、カルボキシ低級アルキル基、ビリジル基、チエニル基、チアゾリル基、フェニル環上に低級アルコキシ基を1~2個有することのあるフェニルカルバモイル低級アルキル基又は基  
【化6】

## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 一般式

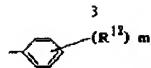
【化1】



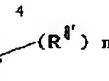
(式中、R'は水素原子、低級アルコキシカルボニル低級アルキル基、フェニル環上に置換基としてハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、低級アルキル基、低級アルコキシ基及び低級アルキルチオ基から選ばれる基を1~3個有することのあるフェニル低級アルキル基又は置換基としてハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、低級アルキル基、低級アルコキシ基及び低級アルキルチオ基から選ばれる基を1~3個有することのあるフェニル基を示す。R''はアミノ基、フェニル環上に置換基としてハロゲン原子、水酸基、アミノ基及び低級アルカノイルアミノ基から選ばれる基を有することのあるフェニルスルホニルアミノ基又は基-N=R' (R'は低級アルキリデン基、低級シクロアルキル基を1~2個有する低級アルキリデン基、低級シクロアルキリデン基、シフェニル低級アルキリデン基又はフェニル低級アルキリデン基を示す)を示す。R'''は水素原子、低級アルキル基、フェニル低級アルコキシ低級アルキル基、水酸基を有することのあるフェニル基、塩素原子及び硫黄原子からなる群より選ばれたヘテロ原子を1~2個有する5員もしくは6員の不飽和ヘテロ環低級アルキル基(該ヘテロ環はベンゼン環と縮合してもよく、該ヘテロ環上及び該ヘテロ環と縮合したベンゼン環上に置換基として水酸基を有してもよい)、低級シクロアルキル基又はナフトキノン基を示す)を示し、nは0又は1~3の整数を示す)を示す。

Xは-S-又は-N(R'')- (R''は水素原子又は低級アルキル基、フェニル低級アルキル基を示し、bは0又は1を示す。) : 基-Z-CO-R' (該基中Zは低級アルキレン基を示し、R'は基-Ty r (OR'')-OR'', 基-L eu -OR'', 基-Ty r-OR'', 基-A sp (OR'')-OR'', 基-P h-G I y-OR'' (各基中R''及びR'''は水素原子又はベンジル基、R''', R'', R'''及びUR'''は水素原子又は低級アルキル基である)又は基-N(R'')-R' (R'は低級アルキル基、カルボキシ低級アルキル基、低級アルコキシカルボニル低級アルキル基、置換基としてハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基、フェニル低級アルコキシ基、低級アルキレンジオキシ基、モルホリノ基、ハロゲン化低級アルキル基、カルボキシ低級アルキル基、低級アルコキシカルボニル低級アルキル基、6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチル-2-クロマニル-メチルオキシ

(3)



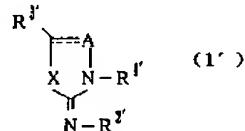
特開平7-133264



( $R^{14}$ はハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、カルボキシ基、フェニルチオ基又はフェニル環上にハロゲン原子を1～3個有することのあるフェニル低級アルコキシ基を示し、 $m$ は0又は1～3の整数を示す)を示すものとする。また、上記 $R^1$ と $R^{10}$ とは互いに結合して6～8員環を形成してもよい(但しこの環を形成する場合には、Aはカルボニル基を示す)。但し、 $R^1$ が水素原子を示し且つAがカルボニル基を示す場合には、 $R^1$ は水素原子又は低級アルコキシカルボニル低級アルキル基を示してはならない。また $R^1$ と $R^{10}$ とは互いに結合して5～8員環を形成してもよい。】で示される化合物及びその塩から選ばれる化合物の少なくとも一つを有効成分として含有することを特徴とするメイラード反応阻害剤。

【請求項2】 一般式

【化7】



(式中、 $R^{14}$ は水素原子、低級アルコキシカルボニル低級アルキル基、フェニル環上に置換基としてハロゲン原子、低級アルキル基及び低級アルコキシ基から選ばれる基を1～3個有することのあるフェニル低級アルキル基又は置換基としてハロゲン原子、低級アルキル基及び低級アルコキシ基から選ばれる基を1～3個有することのあるフェニル基を示す。 $R^1$ は基-N=R $^{14}$  ( $R^{14}$ は水素原子又は低級アルキリデン基、ジフェニルメチレン基又はフェニル低級アルキリデン基を示す)を示す。 $R^1$ は水素原子、低級アルキル基、基-CH $_2$ 、-CO-O-R $^1$  ( $R^1$ は水素原子又は低級アルキ基を示す)、水酸基を有することのあるフェニル基、窒素原子及び硫黄原子からなる群より選ばれたヘテロ原子を1個有する5員もしくは6員の不飽和ヘテロ環低級アルキ基、基-CH $_2$ 、-CO-NHR $^1$  ( $R^1$ は低級アルキ基、カルボキシ低級アルキ基、低級アルコキシカルボニル低級アルキ基、フェニル低級アル基基、シクロ低級アル基基、置換基としてカルボキシ基及び低級アルコキカルボニル基から選ばれる基を1～2個有することのあるフェニル基又は3、4-ジヒドロカルボスチリル基を示す)、フェニル低級アルコキシ低級アル基基又は基

【化8】

( $B$ は低級アルキレン基を示す。 $R^{14}$ は水酸基、ニトロ基、アミノ基、ハロゲン原子、低級アル基基、低級アルコ基基、フェノキシ基、フェニル低級アル基基、低級アル基基、フェニル低級アル基基、ハロゲン原子を1～3個有することのあるベンゾイルアミノ基、フェニル環上に置換基としてハロゲン原子、低級アル基基及び低級アルコ基基から選ばれる基を1～3個有することのあるフェニル低級アルコ基基(該基のフェニル環はベンゼン環又はシクロヘキサン環と結合してもよい)、窒素原子及び酸素原子からなる群より選ばれたヘテロ原子を1個有する5員又は6員の飽和もしくは不飽和ヘテロ環低級アルコ基基(該ヘテロ環はベンゼン環と結合してもよく、該ヘテロ環上に置換基として水酸基及び低級アル基基から選ばれる基を1～5個有しててよい)又は基-O-D-R $^{14}$  (Dは低級アル基基を示す、 $R^{14}$ はシクロ低級アル基基又はナフチノン基を示す)を示す。 $n$ は0又は1～3の整数を示す)を示す。 $X$ は-S-又は-N (R $^{14}$ )-(R $^{14}$ は水素原子又は低級アルコ基基から選ばれる基を示す)を示す。

【化9】

-----

は単結合又は二重結合を示す。但し

【化10】

-----

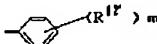
が単結合を示す時はAはカルボニル基を示すものとし、

【化11】

-----

が二重結合を示す時はAは=C (R $^{14}$ )-(R $^{14}$ は低級アル基基又は基

【化12】



( $R^{14}$ はハロゲン原子、低級アル基基、低級アルコ基基、水酸基、フェニルチオ基又はフェニル環上にハロゲン原子を1～3個有することのあるフェニル低級アル基基を示す。 $m$ は0又は1～3の整数を示す)を示すものとする。また、上記R $^1$ とR $^{10}$ とは互いに結合して6～8員環を形成してもよい(但しこの環を形成する場合には、Aはカルボニル基を示す)、またR $^1$ とR $^{10}$ とは互いに結合して5～8員環を形成してもよい。但し、R $^1$ が水素原子を示し且つAがカルボニル基を示す場合には、R $^1$ は水素原子又は低級アルコ基基から選ばれる基を示す)を示す場合には、R $^1$ は水素原子又は低級アル基基を示してはならない。】で示される化合物及びその塩から選ばれる化合物の少なくとも一つを有効成分として含有することを特徴とする

(4)

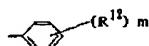
特開平7-133264

5

## メイラード反応阻害剤。

【請求項3】 請求項1に記載の一般式（但し、R<sup>1</sup>とR<sup>1'</sup>が互いに結合して6～8員環を形成する場合には、Aはカルボニル基を示し、R'は水素原子を示してはならず、またR'が水素原子を示し且つAがカルボニル基を示す場合には、R'は水素原子又は低級アルコキシカルボニル低級アルキル基を示してはならず、更にR'が低級アルキル基、低級アルケニル基又は基-W-CO-OR'を示す場合には、Xは-S-を示してはならず、更にまたR<sup>11</sup>が基

【化13】



を示す場合には、R<sup>2</sup>はアミノ基を示してはならず、更にまたR<sup>11</sup>は低級アルコキシカルボニル低級アルキル基又はチエニル基を示してはならない。）で表わされる化合物又はその塩。

## 【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】 本発明は新規なメイラード反応阻害剤に関する。

【0002】

【従来の技術】 生体内でのメイラード反応は、蛋白質中に存在する遊離アミノ基によってグルコースなどの還元糖のアルデヒト基が求核反応によって攻撃され、アルジミンと呼ばれるショッフ塩基を形成することから始まる。次に引き続いて転移を起こしてより安定なアマドリ化合物を形成（非酵素的グリケーション）する。アマドリ化合物は、更に他の蛋白質中のアミノ基と一緒に反応することによって、褐色の蛍光性物質を形成して蛋白質間の架橋を引き起こす。歴史的には、1912年、メイラード（Maillard）が、アミノ酸と還元糖の混合液を加熱すると褐色に着色することを報告し[Maillard,L.C., Compt.Rend.Soc.Biol.,72,599(1912)]。それ以降、この反応は、メイラード反応と呼ばれている。この時彼は既にこの反応が、生体中でも起こり得る事を示唆した。1968年、ラーバー（Rabbar）らは、ヘモグロビンの微小画分であるヘモグロビンA<sub>1c</sub>が、糖尿病患者血中で増加することを見だし[Rabbar,S., Clin.Chim.Acta.,22,296(1968)]、更にこのヘモグロビンA<sub>1c</sub>が、ヘモグロビンβ鎖N末端パリンにグルコースがアマドリ転移した型で結合したものであることを [Stevens,V.J., Vlassara,H., Abati,A., & Cerami,A., J.Biol.Chem.,252,2998(1977)] 等が判明し生体内での非酵素的グリケーションの存在が証明された。

【0003】 近年では、更に種々の生体蛋白質がメイラード反応をうけることが確認されている。例えば、グリケーションを受けたヘモグロビン量は、糖尿病患者において約3倍に増加していた [Abraham,E.C. et al., J.La-

6

b.Clin.Med.,102,187(1983)]。糖尿病患者血清アルブミンでもグリケーション量の増加がみられている [R.Do lhofer and O.H. Wieland, Diabetes,29,417(1980)]。また、糖尿病患者から得られた皮膚コラーゲンにおいて、蛍光の増大が認められている [Vincent M.Nommer, et al., Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A.,81,583(1984)]。非酵素的グリケーションは、健常人においても見られる現象であるが、この褐色の蛍光性物質の蓄積は代謝回転速度の遅い蛋白質で、老化や血管壁の上昇する糖尿病状態において、顕著に観察される。これは、メイラード反応生成物の蓄積量が、血管壁とその標的蛋白質の代謝回転速度等によって決定されるためであるとパトリック（Patrick）らによって論じられている [Patrick,J.S., Thorpe,S.R., Baynes,J.W. Journal of Gerontology 45,1,818-23 1990]。

【0004】 この様なメイラード反応生成物と糖尿病及び老化に関わる種々の病因との関連が論じられている。たとえば、グリケーション化血清蛋白質をマウスに12週間にわたって静脈内投与すると糖尿病で見られる様な典型的な腎障害を引き起こすこと [B.A.McVerry et al., The Lancet, 5,738(1980)] が報告されている。糖尿病性神経障害の病因の一つとして神経ミエリン蛋白質の非酵素的グリケーションの関与も考えられている [Nommer, V.M. et al., Clin.Endocrinol.Metab.,11,431(1982)]。

【0005】 眼球レンズクリスタリンは、生合成された後は代謝回転の無い特殊な蛋白質であるが、セラミ（Ceram）らは、このクリスタリンがグリケーションを受けるとジスルフィド結合を有する無色の架橋体と、有色で蛍光を有する架橋体が形成されることを見いだした [Nommer, V.M. & Ceram,A., Science, 211,491(1981) Nommer, V.M. & Ceram,A., Biochim.Biophys.Acta.,760,97(1983)]。クリスタリンがグリケーションを受けることによって生じる重合、不溶性化、蛍光の増大、及び褐色化は、加齢に伴うレンズの変化と酷似している [Chiou,S. H., et al., J.Biol.Chem.,256,5176(1981)]。

【0006】 組合組織を構成する蛋白質であるコラーゲン、エラスタンは、代謝回転の非常に遅い蛋白質であるが、脛系球体基底膜、皮膚、歯などにおいて、グルコースとの結合物が見いだされている [Nommer, V.M., et al., Maillard Reaction in Food, Prog.Food.Nutr.Sci.,5,315, Pergamon Press, London]。ブラウンリー（Brown Lee）らは、糖尿病ラットにおいて血管壁コラーゲンの架橋が増加し蛍光性物質が蓄積すること、またそれが非酵素的な糖化によることを示し [Brownlee, M. et al., Science, 232,1629(1986)]、動脈壁の硬化との関連も考えられている [Rosenburg,H., et al., Biochem.Biophys.Res.Commun.,91,498 (1979)]。

【0007】 以上のように生体内メイラード反応は、糖尿病並びに老化に関わる種々の疾患に関与しているものと考えられる。

(5)

7

【0008】

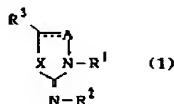
【発明が解決しようとする課題】本発明は新規なメイラード反応阻害剤及びその有効成分化合物を提供することを目的とする。

【0009】

【課題を解決するための手段】本発明によれば下記一般式(1)

【0010】

【化14】



【0011】【式中、R<sup>1</sup>は水素原子、低級アルコキシカルボニル低級アルキル基、フェニル環上に置換基としてハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、低級アルキル基、低級アルコキシ基及び低級アルキルチオ基から選ばれる基を1～3個有することのあるフェニル低級アルキル基又は置換基としてハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、低級アルキル基、低級アルコキシ基及び低級アルキルチオ基から選ばれる基を1～3個有することのあるフェニル基を示す。】

【0012】R<sup>1</sup>はアミノ基、フェニル環上に置換基としてハロゲン原子、水酸基、アミノ基及び低級アルカノイルアミノ基から選ばれる基を有することのあるフェニルスルホニルアミノ基又は基-N=R<sup>1</sup>（R<sup>1</sup>は低級アルキリデン基、低級シクロアルキリデン基を1～2個有する低級アルキリデン基、低級シクロアルキリデン基、ジフェニル低級アルキリデン基又はフェニル低級アルキリデン基を示す）を示す。

【0013】R<sup>1</sup>は水素原子、低級アルキル基、低級アルケニル基、フェニル低級アルコキシ低級アルキル基、水酸基を有することのあるフェニル基、塩素原子及び硫黄原子からなる群より選ばれたヘテロ原子を1～2個有する5員もしくは6員の不飽和ヘテロ環低級アルキル基（該ヘテロ環はベンゼン環と縮合してもよく、該ヘテロ環上及び縮合したベンゼン環上に置換基として水酸基を有していてもよい）；基-W-(NH)b-CO-OR<sup>1</sup>（Wは低級アルキレン基を示し、R<sup>1</sup>は水素原子、低級アルキル基、フェニル低級アルキル基を示し、bは0又は1を示す。）；基-Z-CO-R<sup>1</sup>（該基中Zは低級アルキレン基を示し、R<sup>1</sup>は基-Ty<sup>1</sup>(OR<sup>11</sup>)-OR<sup>11</sup>、基-Leu-OR<sup>11</sup>、基-Tyr-OR<sup>11</sup>、基-Asp(OR<sup>11</sup>)-OR<sup>11</sup>、基-Ph-Gly-OR<sup>11</sup>（各基中R<sup>11</sup>及びR<sup>11</sup>は水素原子又はベンジル基、R<sup>11</sup>、R<sup>11</sup>、R<sup>11</sup>及びR<sup>11</sup>は水素原子又は低級アルキル基である）又は基-N(R<sup>11</sup>)-R<sup>11</sup>（R<sup>11</sup>は低級アルキル基、カルボキシ低級アルキル基、低級アルコキシカルボニル低級アルキル基、フェニル低級アルキ

特開平7-133264

8

基、低級シクロアルキル基、置換基としてハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基、フェニル低級アルコキシ基、低級アルキレンシオキシ基、モルホリノ基、ハロゲン化低級アルキル基、カルボキシ低級アルキル基、低級アルコキシカルボニル低級アルキル基、6-ヒドロキシ-2,5,7,8-テトラメチル-2-クロマニル-メチルオキシ基及び6-低級アルカノイルオキシ-2,5,7,8-テトラメチル-2-クロマニル-メチルオキシ基から選ばれる基を1～3個有することのあるフェニル基、ナフチル基、3,4-ジヒドロカルボスチリル基、モルホリノ基、塩素原子、酸素原子及び硫黄原子からなる群より選ばれたヘテロ原子を1～2個有する5員もしくは6員の不飽和ヘテロ環低級アルキル基を示し、R<sup>1</sup>は水素原子又は低級アルキル基を示す）を示す）；又は基

【0014】

【化15】



【0015】【Bは低級アルキレン基を示し、R<sup>1</sup>は水酸基、ニトロ基、アミノ基、ハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、フェノキシ基、フェニル低級アルキル基、低級アルキルチオ基、ハロゲン原子を有することのあるフェニルチオ基、フェニル低級アルキルチオ基、ハロゲン原子を1～3個有することのあるベンゾイルアミノ基又は基-O-D-R<sup>1</sup>（Dは低級アルキレン基を示し、R<sup>1</sup>はフェニル環上に置換基としてハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、低級アルキル基、低級アルコキシ基及び低級アルキルチオ基から選ばれる基を1～3個有することのあるフェニル基（該フェニル環はベンゼン環又はシクロヘキサン環と縮合してもよい）、塩素原子、硫黄原子及び酸素原子からなる群より選ばれたヘテロ原子を1個有する5員又は6員の不飽和もしくは不飽和ヘテロ環基（該ヘテロ環はベンゼン環と縮合してもよく、該ヘテロ環上及びベンゼン環と結合したヘテロ環上に置換基として水酸基及び低級アルキル基から選ばれる基を1～5個有していてもよい）、低級シクロアルキル基又はナフトキノン基を示す）を示し、nは0又は1～3の整数を示す）を示す。

【0016】Xは-S-又は-N(R<sup>11</sup>)-（R<sup>11</sup>は水素原子又は低級アルコキシカルボニル低級アルキル基を示す）を示す。

【0017】

【化16】

【0018】は単結合又は二重結合を示す。但し

【0019】

【化17】

(6)

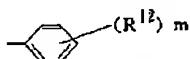
特開平7-133264

9

【0020】が単結合を示す時はAはカルボニル基を示すものとし、  
 【0021】  
 【化18】

【0022】が二重結合を示す時はAは=C(R<sup>11</sup>)ーー{R<sup>11</sup>はハログン原子を1~3個有することのある低級アルキル基、低級アルコキシカルボニル低級アルキル基、カルボキシ低級アルキル基、ビリジル基、チエニル基、チアツリル基、フェニル環上に低級アルコキシ基を1~2個有することのあるフェニルカルバモイル低級アルキル基又は基

【0023】  
 【化19】



【0024】(R<sup>11</sup>)はハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、カルボキシ基、フェニルチオ基又はフェニル環上にハロゲン原子を1~3個有することのあるフェニル低級アルコキシ基を示し、mは0又は1~3の整数を示す)を示す)を示すものとする。

【0025】また、上記R' と R<sup>11</sup>とは互いに結合して6~8員環を形成してもよい(但しこの環を形成する場合には、Aはカルボニル基を示す)。

【0026】但し、R' が水素原子を示し且つAはカルボニル基を示す場合には、R' は水素原子又は低級アルコキシカルボニル低級アルキル基を示してはならない。

【0027】またR' と R<sup>11</sup>とは互いに結合して5~8員環を形成してもよい。)で示される化合物及びその塩から選ばれる化合物の少なくとも一つを有効成分として含有することを特徴とするメイラード反応阻害剤が提供される。

【0028】また本発明によれば、上記メイラード反応阻害剤の有効成分化合物として有用な新規な化合物が提供される。

【0029】本発明化合物及びその塩は、メイラード反応を阻害することにより、種々の糖尿病合併症、例えば、冠動脈性疾患、末梢循環障害、脳血管障害、糖尿病性神経症、腎症、動脈硬化症、閉節硬化症、白内障及び網膜症、また、老化によって引き起こされる疾患、例えば、アテローム性動脈硬化症、老人性白内障の治療及び/又は予防に有用である。また本発明化合物及びその塩は、血糖低下作用を有し、血糖低下剤として糖尿病の治療に有用である。特に本発明化合物及びその塩は、作用の持続時間が長く、体内吸収性が優れ、低毒性で安全性が高く、該化合物自体安定性に優れ、製剤化が容易である等の特長を有している。

10

【0030】本明細書において示される各基は、より具体的には次々次の通りである。

【0031】低級アルコキシカルボニル低級アルキル基としては、メトキシカルボニルメチル、エトキシカルボニルメチル、3-メトキシカルボニルプロピル、4-エトキシカルボニルブチル、6-ブロポキシカルボニルヘキシル、5-イソプロポキシカルボニルベンチル、1,1-ジメチル-2-ブトキシカルボニルエチル、2-メチル-3-tert-ブトキシカルボニルプロピル、2-ベニシルオキシカルボニルエチル、ヘキシルオキシカルボニルメチル基等のアルコキシ部分の炭素数が1~6及びアルキル部分の炭素数が1~6であるアルコキカルボニルアルキル基を例示できる。

【0032】ハロゲン原子としては、それが独立に存在する場合又は他の基中に存在する場合の如何を問わず、弗素、塩素、臭素及び沃素原子を示す。

【0033】低級アルキル基としては、それが独立に存在する場合又は他の基中に存在する場合の如何を問わず、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、tert-ブチル、ベンチル、ヘキシル基等の炭素数1~6の直鎖又は分枝状のアルキル基を例示できる。

【0034】低級アルコキシ基としては、それが独立に存在する場合又は他の基中に存在する場合の如何を問わず、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、tert-ブトキシ、ベンチルオキシ、ヘキシルオキシ基等の炭素数1~6の直鎖又は分枝状のアルコキシ基を例示できる。

【0035】低級アルキルチオ基としては、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、ブチルチオ、イソプロピルチオ、tert-ブチルチオ、ベンチルチオ、ヘキシルチオ基等のアルキル部分が炭素数1~6の直鎖又は分枝状のアルキル基であるアルキルチオ基を例示できる。

【0036】フェニル環上に置換基としてハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、低級アルキル基、低級アルコキシ基及び低級アルキルチオ基から選ばれる基を1~3個有することのあるフェニル低級アルキル基としては、ベンジル、2-フェニルエチル、1-フェニルエチル、3-フェニルプロピル、4-フェニルブチル、1-フェニルベンチル、5-フェニルベンチル、6-フェニルヘキシル、2-メチル-3-フェニルプロピル、2-フェニルブロピル、2-フルオロベンジル、3-フルオロベンジル、4-フルオロベンジル、4-クロロベンジル、4-ブロモベンジル、4-ヨードベンジル、2-(2-フルオロフェニル)エチル、3-(3-クロロフェニル)ブロピル、4-(4-ブロモフェニル)ブチル、5-(4-ヨードフェニル)ベンチル、6-(3-フルオロフェニル)ヘキシル、1,1-ジメチル-2-(2-クロロフェニル)エチル、2-メチル-3-(4-クロロフェニル)ブロピル、2-(4-フル

(7)

特開平7-133264

11

オロフェニル)プロビル、2, 5-ジフルオロベンジル、2, 3-ジクロロベンジル、2-(2, 4-ジプロモフェニル)エチル、2-(2, 6-ジフルオロフェニル)エチル、3-(3, 4-ジクロロフェニル)プロビル、4-(3, 5-ジプロモフェニル)ブチル、5-(3, 4-ジフルオロフェニル)ベンチル、6-(3, 5-ジクロロフェニル)ヘキシル、2, 4, 5-トリフルオロベンジル、2-(2, 4, 6-トリクロロフェニル)エチル、3-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)プロボキシ、2-ヒドロキシベンジル、3-ヒドロキシベンジル、4-ヒドロキシベンジル、2-(2-ヒドロキシフェニル)エチル、3-(3-ヒドロキシフェニル)プロビル、4-(4-ヒドロキシフェニル)ブチル、5-(4-ヒドロキシフェニル)ベンチル、6-(3-ヒドロキシフェニル)ヘキシル、1, 1-ジメチル-2-(2-ヒドロキシフェニル)エチル、2-メチル-3-(4-ヒドロキシフェニル)プロビル、2-(4-ヒドロキシフェニル)プロビル、2, 5-ジヒドロキシベンジル、2, 3-ジヒドロキシベンジル、2-(2, 4-ジヒドロキシフェニル)エチル、2-(2, 6-ジヒドロキシフェニル)エチル、3-(3, 4-ジヒドロキシフェニル)プロビル、4-(3, 5-ジヒドロキシフェニル)ブチル、5-(3, 4-ジヒドロキシフェニル)ベンチル、6-(3, 5-ジヒドロキシフェニル)ヘキシル、2, 4, 5-トリヒドロキシベンジル、2-(2, 4, 6-トリヒドロキシフェニル)エチル、3-(3, 4, 5-トリヒドロキシフェニル)プロビル、2-(2-ニトロベンジル、3-ニトロベンジル、4-ニトロベンジル、2-(2-ニトロフェニル)エチル、3-(3-ニトロフェニル)プロビル、4-(4-ニトロフェニル)ブチル、5-(4-ニトロフェニル)ベンチル、6-(3-ニトロフェニル)ヘキシル、1, 1-ジメチル-2-(2-ニトロフェニル)エチル、2-メチル-3-(4-ニトロフェニル)プロビル、2-(4-ニトロフェニル)プロビル、2, 5-ジニトロベンジル、2-(2, 4-ジニトロフェニル)エチル、2-(2, 6-ジニトロフェニル)エチル、3-(3, 4-ジニトロフェニル)プロビル、4-(3, 5-ジニトロフェニル)ブチル、5-(3, 4-ジニトロフェニル)ベンチル、6-(3, 5-ジニトロフェニル)ヘキシル、2, 4, 5-トリニトロベンジル、2-(2, 4, 6-トリニトロフェニル)エチル、3-(3, 4, 5-トリニトロフェニル)プロボキシ、2-メチルベンジル、3-エチルベンジル、4-ブロビルベンジル、4-ブトキシベンジル、4-ベンチルベンジル、4-ヘキシルベンジル、4-イソプロピルベンジル、4-tert-ブチルベンジル、2-(2-メチルフェニル)エチル、1-(3-エチルフェニル)エチル、3-(4-エチルフェニル)プロビル、4-(4-ブロビルフェニル)ブチル、5-(4-ブチル

12

フェニル)ベンチル、6-(4-ベンチルフェニル)ヘキシル、1, 1-ジメチル-2-(2-メチルフェニル)エチル、2-(3-エチルフェニル)プロビル、2, 3-ジメチルベンジル、2-(2, 4-ジメチルフェニル)エチル、3-(2, 5-ジエチルフェニル)プロビル、4-(2, 6-ジエチルフェニル)ブチル、5-(3, 4-ジメチルフェニル)ヘキシル、6-(3, 5-ジエチルフェニル)ヘキシル、3, 4, 5-トリメチルベンジル、2-(2, 4, 5-トリメチルフェニル)エチル、3-(2, 4, 6-トリメチルフェニル)プロビル、2-メトキシベンジル、3-メトキシベンジル、4-メトキシベンジル、4-エトキシベンジル、4-ブロボキシベンジル、4-イソプロボキシベンジル、4-ブトキシベンジル、4-tert-ブトキシベンジル、4-ベンチルオキシベンジル、4-ヘキシルオキシベンジル、2, 3-ジメトキシベンジル、2, 4-ジメトキシベンジル、2, 5-ジエトキシベンジル、2, 6-ジエトキシベンジル、3, 4-ジメトキシベンジル、3, 5-ジエトキシベンジル、2, 3, 4-トリメトキシベンジル、2, 3, 6-トリエトキシベンジル、3, 4, 5-トリエトキシベンジル、2-(2-メトキシフェニル)エチル、1-(3-エトキシフェニル)エチル、2-(4-メトキシフェニル)エチル、3-(4-エトキシフェニル)プロビル、3-(4-ブロボキシフェニル)エチル、4-(4-ブトキシフェニル)ブチル、1, 1-ジメチル-2-(4-メトキシフェニル)エチル、5-(4-ベニチルオキシフェニル)ベンチル、6-(4-ヘキシルオキシフェニル)ヘキシル、2-(4-メトキシフェニル)ブロビル、2-(2, 4-ジメトキシフェニル)エチル、2-(2, 4, 5-トリメトキシフェニル)プロビル、2-メチルチオベンジル、3-(2-エチルチオ)ベンジル、4-(3-ブロビルチオ)ベンジル、2-(2-メチルチオフェニル)エチル、3-(3-メチルチオフェニル)プロビル、4-(4-メチルチオフェニル)ブチル、5-(4-メチルチオフェニル)ベンチル、6-(3-メチルチオフェニル)ヘキシル、1, 1-ジメチル-2-(2-メチルチオフェニル)エチル、2-メチル-3-(4-メチルチオフェニル)プロビル、2-(4-メチルチオフェニル)ブロビル、2, 5-ジ(4-ブチルチオ)ベンジル、2, 3-ジメチルチオベンジル、2-(2, 4-ジメチルチオフェニル)エチル、2-(2, 6-ジメチルチオフェニル)エチル、4-(3, 5-ジメチルチオフェニル)ブチル、5-(3, 4-ジメチルチオフェニル)ベンチル、6-(3, 5-ジメチルチオフェニル)ヘキシル、2, 4, 5-トリ(6-ヘキシルチオ)ベンジル、2-(2, 4, 6-トリメチルチオフェニル)エチル、3-(3, 4, 5-ト

(8)

特開平7-133264

13

リメチルチオフェニル) プロポキシ基等のフェニル環上に置換基としてハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、炭素数1～6の直鎖又は分枝状のアルキル基、炭素数1～6の直鎖又は分枝状のアルコキシ基及び炭素数1～6の直鎖又は分枝状のアルキルチオ基から選ばれた基を1～3個有することのあるフェニル基を有し、アルキル部分が炭素数1～6の直鎖又は分枝状のアルキル基であるフェニル低級アルキル基を例示できる。

【0037】置換基としてハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、低級アルキル基、低級アルコキシ基及び低級アルキルチオ基から選ばれた基を1～3個有することのあるフェニル基としては、フェニル、2-フルオロフェニル、3-フルオロフェニル、4-フルオロフェニル、2-クロロフェニル、3-クロロフェニル、4-クロロフェニル、4-ブロモフェニル、4-ヨードフェニル、2、3-ジクロロフェニル、2、4-ジフルオロフェニル、2、5-ジブロモフェニル、2、6-ジクロロフェニル、3、4-ジフルオロフェニル、3、5-ジクロロフェニル、2、3、5-トリフルオロフェニル、3、4、5-トリクロロフェニル、2-ヒドロキシフェニル、3-ヒドロキシフェニル、4-ヒドロキシフェニル、2、5-ジヒドロキシフェニル、2、3-ジヒドロキシフェニル、2、4、5-トリヒドロキシフェニル、2-ニトロフェニル、3-ニトロフェニル、4-ニトロフェニル、2、3-ジニトロフェニル、2、4、5-トリニトロフェニル、2-メチルフェニル、3-メチルフェニル、4-メチルフェニル、3-エチルフェニル、4-エチルフェニル、4-ブロビルフェニル、4-ブレンチルフェニル、4-ヘキシルフェニル、4-ブチルフェニル、4-イソブリュウムフェニル、4-tert-ブチルフェニル、2、3-ジメチルフェニル、2、4-ジエチルフェニル、2、5-ジメチルフェニル、2、6-ジメチルフェニル、3、4-ジメチルフェニル、3、5-ジエチルフェニル、2、3、5-トリメチルフェニル、3、4、5-トリメチルフェニル、2-メトキシフェニル、3-メトキシフェニル、4-メトキシフェニル、3-エトキシフェニル、4-エトキシフェニル、4-ブロボキシフェニル、4-イソブロボキシフェニル、4-ブロキシフェニル、4-1-エターブロキシフェニル、4-ヘンチルオキシフェニル、4-ヘキシルオキシフェニル、2、3-ジメトキシフェニル、2、4-ジエトキシフェニル、2、5-ジメチルフェニル、2、6-ジメトキシフェニル、3、4-ジメトキシフェニル、3、5-ジエトキシフェニル、2、3、5-トリメトキシフェニル、3、4、5-トリメトキシフェニル、2-メチルチオフェニル、3-エチルチオフェニル、4-ブロビルチオフェニル、4-ブチルチオフェニル、4-ブレンチルチオフェニル、4-ヘキシルチオフェニル、2、3-ジメチルチオフェニル、2、4-ジメチルチオフェニル、3、4、5-トリメチ

14

ルチオフェニル基等の置換基としてハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、炭素数1～6の直鎖又は分枝状のアルキル基、炭素数1～6の直鎖又は分枝状のアルコキシ基及び炭素数1～6の直鎖又は分枝状のアルキルチオ基から選ばれた基を1～3個有することのあるフェニル基を例示できる。

【0038】低級アルカノイルアミノ基としては、それが独立に存在する場合及び他の基中に存在する場合の如何を問わず、例えばホルミルアミノ、アセチルアミノ、10 プロピオニルアミノ、ブチリルアミノ、イソブチリルアミノ、ベンタノイルアミノ、tert-ブチルカルボニルアミノ、ヘキサノイルアミノ等の炭素数1～6の直鎖又は分枝状のアルカノイル基を有するアミノ基を例示できる。

【0039】フェニル環上に置換基としてハロゲン原子、水酸基、アミノ基及び低級アルカノイルアミノ基から選ばれた基を有することのあるフェニルスルホニルアミノ基としては、フェニルスルホニルアミノ、2-フルオロフェニルスルホニルアミノ、3-フルオロフェニル

20 スルホニルアミノ、4-フルオロフェニルスルホニルアミノ、2-クロロフェニルスルホニルアミノ、3-クロロフェニルスルホニルアミノ、4-クロロフェニルスルホニルアミノ、4-ブロモフェニルスルホニルアミノ、4-ヨードフェニルスルホニルアミノ、2-ヒドロキシフェニルスルホニルアミノ、3-ヒドロキシフェニルスルホニルアミノ、4-ヒドロキシフェニルスルホニルアミノ、2-アミノフェニルスルホニルアミノ、3-アミノフェニルスルホニルアミノ、4-アミノフェニルスルホニルアミノ、2-アセチルアミノフェニルスルホニルアミノ、3-アセチルアミノフェニルスルホニルアミノ、4-アセチルアミノフェニルスルホニルアミノ等を例示できる。

【0040】低級アルキリデン基としては、メチレン、エチリデン、プロピリデン、イソブロピリデン、ブチリデン、tert-ブチリデン、ベンチリデン、ヘキシリデン等の炭素数1～6の直鎖又は分枝状のアルキリデン基を例示できる。

【0041】低級シクロアルキル基を1～2個有する低級アルキリデン基としては、2-シクロブロビルエチリデン、1-シクロブチルエチリデン、3-シクロベンチルブロピリデン、4-シクロヘキシルブチリデン、1、1-ジメチル-2-シクロヘプチルエチリデン、5-シクロオクチルベンチリデン、6-シクロヘキシルヘキシリデン、2-メチル-3-シクロヘキシルブロピリデン、ジシクロブロビルメチレン、2-ジシクロブロビルエチリデン基等の炭素数3～8のシクロアルキル基を1～2個有する炭素数1～6の直鎖又は分枝状アルキリデン基を例示できる。

(9)

特開平7-133264

15

【0042】低級シクロアルキリデン基としては、シクロプロピリデン、シクロブチリデン、シクロペンチリデン、シクロヘキシリデン、シクロヘプチリデン、シクロオクチリデン等の炭素数3~8のシクロアルキリデン基を例示できる。

【0043】ジフェニル低級アルキリデン基としては、2、2-ジフェニルエチリデン、1、1-ジフェニルエチリデン、3、3-ジフェニルプロピリデン、4、4-ジフェニルブチリデン、5、5-ジフェニルベンチリデン、6、6-ジフェニルヘキシリデン等のアルキリデン部分の炭素数が1~6の直鎖又は分枝状のアルキリデン基であるジフェニルアルキリデン基を例示できる。

【0044】フェニル低級アルキリデン基としては、ベンジリデン、2-フェニルエチリデン、1-フェニルエチリデン、3-フェニルプロピリデン、4-フェニルブチリデン、1、1-ジメチル-2-フェニルエチリデン、5-フェニルベンチリデン、6-フェニルヘキシリデン、2-メチル-3-フェニルプロピリデン、2-フェニルプロピリデン基等のアルキリデン部分の炭素数が1~6の直鎖又は分枝状のアルキリデン基であるフェニルアルキリデン基を例示できる。

【0045】低級アルケニル基としては、ビニル、アリル、2-ブテニル、3-ブテニル、1-メチルアリル、2-ベンテン、2-ヘキセニル基等の炭素数2~6の直鎖又は分枝状のアルケニル基を例示できる。

【0046】フェニル低級アルコキシ低級アルキル基としては、ベンジルオキシメチル、2-フェニルエトキシメチル、1-フェニルエトキシメチル、3-フェニルブロボキシメチル、4-フェニルブロボキシメチル、1、1-ジメチル-2-フェニルエトキシメチル、5-フェニルベンチルオキシメチル、6-フェニルヘキシリオキシメチル、2-ベンジルオキシエチル、3-ベンジルオキシエチル、4-ベンジルオキシブチル、4-ベンジルオキシブチル、1、1-ジメチル-2-ベンジルオキシエチル、5-ベンジルオキシペニル、6-ベンジルオキシヘキシリ、2-メチル-3-ベンジルオキシプロピル基等のアルコキシ部分が炭素数1~6の直鎖又は分枝状のアルコキシ基であり且つアルキル部分が炭素数1~6の直鎖又は分枝状のアルキルであるフェニルアルコキシアルキル基を例示できる。

【0047】水酸基を有することのあるフェニル基としては、2-ヒドロキシフェニル、3-ヒドロキシフェニル、4-ヒドロキシフェニル基を例示できる。

【0048】窒素原子及び硫黄原子からなる群より選ばれたヘテロ原子を1~2個有する5員もしくは6員の不飽和ヘテロ環低級アルキル基(該ヘテロ環はベンゼン環と結合してもよく、該ヘテロ環上及び結合したベンゼン環上に置換基として水酸基を有していてもよい)としては、2-ビリジニルメチル、3-ビリジニルメチル、4-ビリジニルメチル、2-(3-ビリジニル)エチル、3-(3-ビリジニル)プロピル、4-(3-ビリジニ

16

ル)ブチル、5-(3-ビリジニル)ベンチル、6-(3-ビリジニル)ヘキシリ、1-メチル-2-(3-ビリジニル)プロピル、2-ヒドロキシ-3-ビリジニルメチル、6-ヒドロキシ-3-ビリジニルメチル、2-チエニルメチル、3-チエニルメチル、2-(2-チエニル)エチル、3-(2-チエニル)プロピル、4-(2-チエニル)ブチル、5-(2-チエニル)ベンチル、6-(2-チエニル)ヘキシリ、1-メチル-2-(2-チエニル)プロピル、3-ヒドロキシ-2-チエニルメチル、5-ヒドロキシ-2-チエニルメチル、1-イミダゾリルメチル、2-イミダゾリルメチル、4-イミダゾリルメチル、5-イミダゾリルメチル、2-(4-イミダゾリル)エチル、3-(4-イミダゾリル)プロピル、4-(4-イミダゾリル)ブチル、5-(4-イミダゾリル)ベンチル、6-(4-イミダゾリル)ヘキシリ、1-メチル-2-(4-イミダゾリル)プロピル、2-ヒドロキシ-4-イミダゾリルメチル、1-インドリルメチル、3-インドリルメチル、2-(3-インドリル)エチル、3-(3-インドリル)プロピル、4-(3-インドリル)ブチル、5-(3-インドリル)ベンチル、6-(3-インドリル)ヘキシリ、4-ヒドロキシ-3-インドリルメチル、2-ヒドロキシ-3-インドリルメチル、6-ヒドロキシ-3-インドリルメチル、2-ビロリルメチル、5-ビラゾリルメチル、2-ビリミジニルメチル、2-ビラジニルメチル、2-チアゾリルメチル、2-キノリルメチル、2-ベンゾイミダゾリルメチル、3-ベンゾチエニルメチル基等の窒素原子及び硫黄原子からなる群より選ばれたヘテロ原子を1~2個有する5員又は6員の不飽和のヘテロ環を有するアルキル部分が炭素数1~6の直鎖又は分枝状のアルキル基を例示できる。

【0049】低級アルキレン基としては、メチレン、エチレン、トリエチレン、2-メチルトリエチレン、2、2-ジメチルトリメチレン、1-メチルトリメチレン、メチルメチレン、エチルメチレン、テトラメチレン、ベントメチレン、ヘキサメチレン基等の炭素数1~6の直鎖又は分枝状アルキレン基を例示できる。

【0050】フェニル低級アルキル基としては、ベンジル、2-フェニルエチル、1-フェニルエチル、3-フェニルプロピル、4-フェニルブチル、1,1-ジメチル-2-フェニルエチル、5-フェニルベンチル、6-フェニルヘキシリ、2-メチル-3-フェニルプロピル、2-フェニルプロピル基等のアルキル部分が炭素数1~6の直鎖又は分枝状のアルキル基であるフェニルアルキル基を例示できる。

【0051】カルボキシ低級アルキル基としては、カルボキシメチル、2-カルボキシエチル、1-カルボキシエチル、3-カルボキシプロピル、4-カルボキシブチル、1,1-ジメチル-2-カルボキシエチル、5-カ

(10)

特開平7-133264

17

ルボキシベンチル、6-カルボキシヘキシル、2-メチル-3-カルボキシプロピル基等のアルキル部分が炭素数1~6の直鎖又は分枝状のアルキル基であるカルボキシアルキル基を例示できる。

【0052】低級シクロアルキル基としては、シクロブロビル、シクロブチル、シクロベンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル基等の炭素数3~8のシクロアルキル基を例示できる。

【0053】低級アルコキカルボニル基としては、エトキシカルボニル、エトキシカルボニル、ブロボキシカルボニル、イソブロボキシカルボニル、ブトキシカルボニル、第三級ブトキシカルボニル、ベンチルオキシカルボニル、ヘキシルオキシカルボニル基等のアルコキシ部分が炭素数1~6の直鎖状又は分枝鎖状のアルコキシカルボニル基を例示できる。

【0054】フェニル低級アルコキシ基としては、ベンジルオキシ、2-フェニルエトキシ、3-フェニルブロボキシ、1-フェニルイソブロボキシ、4-フェニルブトキシ、5-フェニルベンチルオキシ、6-フェニルヘキシルオキシ、2-メチル-3-フェニルブロボキシ基等のアルコキシ部分が炭素数1~6の直鎖状又は分枝鎖状のフェニルアルコキシ基を例示できる。

【0055】ハログン化低級アルキル基としては、クロロメチル、ブロモメチル、ヨードメチル、フルオロメチル、ジブロモメチル、ジフルオロメチル、トリクロロメチル、トリブロモメチル、トリフルオロメチル、2-クロロエチル、2-ブロールエチル、2-フルオロエチル、1、2-ジクロロエチル、2、2-ジフルオロエチル、1-クロロ-2-フルオロエチル、3-フルオロブロビル、4-クロロブチル、5-クロロベンチル、6-ブロモヘキシル、3-フルオロ-2-メチルブロビル基等の1~3個のハログン原子を有し且つアルキル部分が炭素数1~6の直鎖状又は分枝鎖状のハログン化アルキル基を例示できる。

【0056】低級アルキレンジオキシ基としては、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、トリメチレンジオキシ基等の炭素数1~3のアルキレンジオキシ基を例示できる。

【0057】置換基としてハログン原子、水酸基、ニトロ基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基、フェニル低級アルコキシ基、低級アルキレンジオキシ基、モルホリノ基、ハログン化低級アルキル基、カルボキシ低級アルキル基、低級アルコキシカルボニル低級アルキル基、6-ヒドロキシ-2、5、7、8-テトラメチル-2-クロマニル-メチルオキシ基及び6-低級アルカノイルオキシ-2、5、7、8-テトラメチル-2-クロマニル-メチルオキシ基から選ばれる基を1~3個有することのあるフェニル基としては、フェニル、2-フルオロフェニル、3-フルオロフェニル、4-フルオロフェニル、3-メチルフェニル、4-メチルフェニル、3-エチルフェニル、4-エチルフェニル、4-ブロビルフェニル、4-ベンチルフェニル、4-ヘキシルフェニル、4-ブチルフェニル、4-イソブロビルフェニル、4-tert-ブチルフェニル、2、3-ジメチルフェニル、2、4-ジエチルフェニル、2、5-ジメチルフェニル、2、6-ジメチルフェニル、3、4-ジメチルフェニル、3、5-ジエチルフェニル、2、3、5-トリメチルフェニル、3、4、5-トリメチルフェニル、2-メトキシフェニル、3-メトキシフェニル、4-メトキシフェニル、3-エトキシフェニル、4-エトキシフェニル、4-ブロボキシフェニル、4-ブロボキシフェニル、4-イソブロボキシフェニル、4-ブトキシフェニル、4-tert-ブトキシフェニル、4-ベンチル

ルオフエニル、2-クロロフェニル、3-クロロフェニル、4-クロロフェニル、4-ブロモフェニル、4-ヨードフェニル、2、3-ジクロロフェニル、2、4-ジフルオロフェニル、2、5-ジブロモフェニル、2、6-ジクロロフェニル、3、4-ジフルオロフェニル、3、5-ジクロロフェニル、2、3、5-トリフルオロフェニル、3、4、5-トリクロロフェニル、2-ヒドロキシフェニル、3-ヒドロキシフェニル、4-ヒドロキシフェニル、2-(2-ヒドロキシ)フェニル、3-(3-ヒドロキシ)フェニル、4-(4-ヒドロキシ)フェニル、5-(4-ヒドロキシ)フェニル、6-(3-ヒドロキシ)フェニル、1、1-ジメチル-2-(2-ヒドロキシ)フェニル、2-メチル-3-(4-ヒドロキシ)フェニル、2-(4-ヒドロキシ)フェニル、2、5-ジヒドロキシフェニル、2、3-ジヒドロキシフェニル、2-(2、4-ジヒドロキシ)フェニル、2-(2、6-ジヒドロキシ)フェニル、3-(3、4-ジヒドロキシ)フェニル、4-(3、5-ジヒドロキシ)フェニル、5-(3、4-ジヒドロキシ)フェニル、6-(3、5-ジヒドロキシ)フェニル、2、4、5-トリヒドロキシフェニル、2-(2、4、6-トリヒドロキシ)フェニル、3-(3、4、5-トリヒドロキシ)フェニル、2-エトロフェニル、3-エトロフェニル、4-エトロフェニル、2-(2-エトロ)フェニル、3-(3-エトロ)フェニル、4-(4-エトロ)フェニル、5-(4-エトロ)フェニル、6-(3-エトロ)フェニル、1、1-ジメチル-2-(2-エトロ)フェニル、2-メチル-3-(4-エトロ)フェニル、2-(4-エトロ)フェニル、2、5-ジエトロフェニル、2、3-ジエトロフェニル、2-(2、6-ジエトロ)フェニル、3-(3、4-ジエトロ)フェニル、4-(3、5-ジエトロ)フェニル、5-(3、4-ジエトロ)フェニル、6-(3、5-ジエトロ)フェニル、2、4、5-トリエトロフェニル、2-(2、4、6-トリエトロ)フェニル、3-(3、4、5-トリエトロ)フェニル、2-メチルフェニル、3-メチルフェニル、4-メチルフェニル、3-エチルフェニル、4-エチルフェニル、4-ブロビルフェニル、4-ベンチルフェニル、4-ヘキシルフェニル、4-ブチルフェニル、4-イソブロビルフェニル、4-tert-ブチルフェニル、2、3-ジメチルフェニル、2、4-ジエチルフェニル、2、5-ジメチルフェニル、2、6-ジメチルフェニル、3、4-ジメチルフェニル、3、5-ジエチルフェニル、2、3、5-トリメチルフェニル、3、4、5-トリメチルフェニル、2-メトキシフェニル、3-メトキシフェニル、4-メトキシフェニル、3-エトキシフェニル、4-エトキシフェニル、4-ブロボキシフェニル、4-ブトキシフェニル、4-tert-ブトキシフェニル、4-ベンチル

(11)

特開平7-133264

19

フェニル、4-ヘキシルフェニル、2、3-ジメトキシフェニル、2、4-ジエトキシフェニル、2、5-ジメチルフェニル、2、6-ジメトキシフェニル、3、4-ジメトキシフェニル、3、5-ジエトキシフェニル、2、3、5-トリメトキシフェニル、3、4、5-トリメトキシフェニル、2-メチルチオフェニル、3-エチルチオフェニル、4-ブロビルチオフェニル、4-ブチルチオフェニル、4-ベンチルチオフェニル、4-ヘキシルチオフェニル、2、3-ジメチルチオフェニル、2、4-ジメチルチオフェニル、2、6-ジメチルチオフェニル、2、4、6-トリメチルチオフェニル、2-カルボキシフェニル、3-カルボキシフェニル、4-カルボキシフェニル、2、3-ジカルボキシフェニル、3、4-ジカルボキシフェニル、2、4-ジカルボキシフェニル、2-メトキシカルボニルフェニル、3-メトキシカルボニルフェニル、4-メトキシカルボニルフェニル、2-エトキシカルボニルフェニル、3-エトキシカルボニルフェニル、4-エトキシカルボニルフェニル、4-イソプロポキシカルボニルフェニル、4-ベンチルオキシカルボニルフェニル、4-ブロボキシカルボニルフェニル、4-tert-ブトキシカルボニルフェニル、4-ヘキシルオキシカルボニルフェニル、3、4-ジメトキシカルボニルフェニル、2、3-ジメトキシカルボニルフェニル、3-メトキシカルボニル-4-エトキシカルボニルフェニル、3、4-ジエトキシカルボニルフェニル、2、4-ジエトキシカルボニルフェニル、2、3-ジエトキシカルボニルフェニル、2-ベンジルオキシフェニル、3-ベンジルオキシフェニル、4-ベンジルオキシフェニル、2、4-ジベンジルフェニル、4、6-ジベンジルフェニル、4-(2-フェニルエトキシ)フェニル、4-(3-フェニルブロボキシ)フェニル、4-(4-フェニルブロボキシ)フェニル、4-(5-フェニルベンチルオキシ)フェニル、4-(6-フェニルヘキシルオキシ)フェニル、2、3-メチレンジオキシフェニル、3、4-メチレンジオキシフェニル、2、3-エチレンジオキシフェニル、3、4-エチレンジオキシフェニル、2、3-ブロビレンジオキシフェニル、3、4-ブロビレンジオキシフェニル、2-モルホリノフェニル、3-モルホリノフェニル、4-モルホリノフェニル、2-クロロメチルフェニル、3-ブロモメチルフェニル、4-ヨードメチルフェニル、2-フルオロメチルフェニル、2-ジクロロメチルフェニル、4-ジブロモメチルフェニル、3-ジフルオロメチルフェニル、3-トリクロロメチルフェニル、3-トリフルオロメチルフェニル、4-トリフルオロメチルフェニル、4-(1,2-ジクロロエチル)フェニル、2-(3-フルオロブロビル)フェニル、3-(4-クロロブチル)フェニル、4-(6-ブロモヘキシル)フェニル、2-(2-クロロエチル)

20

-4-ジブロモメチルフェニル、2、3、4-トリ(クロロメチル)フェニル、2-カルボキシメチルフェニル、3-カルボキシメチルフェニル、4-カルボキシメチルフェニル、3、5-ジ(カルボキシメチル)フェニル、4-(2-カルボキシエチル)フェニル、3-(4-カルボキシブチル)フェニル、4-(6-カルボキシヘキシル)フェニル、2-メトキシカルボニルメチルフェニル、3-エトキシカルボニルメチルフェニル、4-メトキシカルボニルメチルフェニル、2、6-ジ(メトキシカルボニルメチル)フェニル、4-エトキシカルボニルメチルフェニル、3-ブトキシカルボニルメチルフェニル、4-カルボキシカルボニルブチル)フェニル、3-(6-ヘキシルオキシカルボニルヘキシル)フェニル、3-(6-ヒドロキシ-2、5、7、8-テトラメチルクロマン-2-イル)メトキシフェニル、4-(6-ヒドロキシ-2、5、7、8-テトラメチルクロマン-2-イル)メトキシフェニル、3-(6-ブロビオニルオキシ-2、5、7、8-テトラメチルクロマン-2-イル)メトキシフェニル、4-(6-ヘキサノイルオキシ-2、5、7、8-テトラメチルクロマン-2-イル)メトキシフェニル、4-(6-アセトキシ-2、5、7、8-テトラメチルクロマン-2-イル)メトキシフェニル、2-カルボキシ-4-メチルフェニル、3-カルボキシ-6-メチルフェニル、4-カルボキシ-6-メチルフェニル、2-カルボキシ-4-エチルフェニル、2-カルボキシ-4-クロロフェニル、3-カルボキシ-6-ブロモフェニル、4-カルボキシ-6-クロロフェニル、2-カルボキシ-4-ブロモフェニル、2-メトキシカルボニル-5-メチルフェニル、3-メトキシカルボニル-6-メチルフェニル、2-メトキシカルボニル-4-エチルフェニル、4-エトキシカルボニル-6-メチルフェニル、2-メチル-5-フルオロフェニル、2-カルボキシ-3-フルオロ-4-メチルフェニル、2-カルボキシ-4-メチル-6-メトキシカルボニル基等の置換基としてハロゲン原子、水酸基、二トロ基、炭素数1~6の直鎖又は分枝状のアルキル基、炭素数1~6の直鎖又は分枝状のアルコキシ基、炭素数1~6の直鎖又は分枝状のアルキルチオ基、カルボキシ基、アルコキ部分が炭素数1~6の直鎖又は分枝状のアルコキシ基であるアルコキシカルボニル基、アルコキシ部分が炭素数1~6の直鎖又は分枝状のアルコキシ基であるフェニルアルコキシ基、アルキレンジオキシ基、モルホリノ基、1~3個のハロゲン原子を有し且つアルキル部分が炭素数1~6の直鎖又は分枝状のハロゲン化アルキル基、アルキル部分が炭素数1~6の直鎖又は分枝状のカルボキシアルキル基、アルコキシ部分が炭素数1~6の直鎖又は分枝状で且つアルキル部分が炭素数1~6の直鎖又は分枝状であるアルコキシカルボニルアルキル基、6-ヒドロキシ-2、5、7、8-テ

(12)

特開平7-133264

21

トラメチル-2-クロマニル-メチルオキシ基及びアルカノイルオキシ部分が炭素数1～6のアルカノイルオキシ基である6-アルカノイルオキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチル-2-クロマニル-メチルオキシ基から選ばれる基を1～3個有することのあるフェニル基を例示できる。

【0058】窒素原子、酸素原子及び硫黄原子からなる群より選ばれたヘテロ原子を1～2個有する5員もしくは6員の不飽和ヘテロ環低級アルキル基としては、2-ビリジニルメチル、3-ビリジニルメチル、4-ビリジニルメチル、2-(3-ビリジニル)エチル、3-(3-ビリジニル)プロピル、4-(3-ビリジニル)ブチル、5-(3-ビリジニル)ベンチル、6-(3-ビリジニル)ヘキシル、1-メチル-2-(3-ビリジニル)プロピル、2-チエニルメチル、3-チエニルメチル、4-チエニルメチル、2-(2-チエニル)エチル、3-(2-チエニル)プロピル、4-(2-チエニル)ブチル、5-(2-チエニル)ベンチル、6-(2-チエニル)ヘキシル、1-メチル-2-(2-チエニル)プロピル、1-イミダゾリルメチル、2-イミダゾリルメチル、4-イミダゾリルメチル、5-イミダゾリルメチル、2-(1-イミダゾリル)エチル、3-(4-イミダゾリル)プロピル、4-(4-イミダゾリル)ブチル、5-(4-イミダゾリル)ベンチル、6-(4-イミダゾリル)ヘキシル、1-メチル-2-(1-イミダゾリル)プロピル、2-ビロリルメチル、2-ビリミジニルメチル、2-ビラジニルメチル、2-チアゾリルメチル、2-フリルメチル、3-フリルメチル、2-(2-フリル)エチル、3-(3-フリル)プロピル、4-(2-フリル)ブチル、5-(3-フリル)ベンチル、6-(2-フリル)ヘキシル基等のアルキル部分が炭素数1～6の不飽和ヘテロ環アルキル基を例示できる。

【0059】ハロゲン原子を有することのあるフェニルチオ基としては、2-クロロフェニルチオ、3-クロロフェニルチオ、4-クロロフェニルチオ、2-ブロモフェニルチオ、ウ-ブロロフェニルチオ、3-フルオロフェニルチオ、4-フルオロフェニルチオ、4-ヨードフェニルチオ基等を例示できる。

【0060】フェニルアルキルチオ基としては、ベンジルチオ、2-フェニルエチルチオ、1-フェニルエチルチオ、3-フェニルプロピルチオ、4-フェニルブチルチオ、1, 1-ジメチル-2-フェニルエチルチオ、5-フェニルベンチルチオ、6-フェニルヘキシルチオ、2-メチル-3-フェニルプロピルチオ、2-フェニルプロピルチオ基等のアルキル部分が炭素数1～6の直鎖又は分枝状のアルキル基であるフェニルアルキルチオ基を例示できる。

【0061】ハロゲン原子を1～3個有することあるベンゾイルアミノ基としては、ベンゾイルアミノ、2-

22

フルオロベンゾイルアミノ、3-フルオロベンゾイルアミノ、4-フルオロベンゾイルアミノ、2-クロロベンゾイルアミノ、3-クロロベンゾイルアミノ、4-クロロベンゾイルアミノ、4-ブロモベンゾイルアミノ、4-ヨードベンゾイルアミノ、2, 3-ジクロロベンゾイルアミノ、3, 4-ジクロロベンゾイルアミノ、2, 4-ジクロロベンゾイルアミノ、3, 4, 5-トリクロロベンゾイルアミノ基等のハロゲン原子を1～3個有することのあるベンゾイルアミノ基を例示することができ

10

【0062】フェニル環上に置換基としてハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、低級アルキル基、低級アルコキシ基及び低級アルキルチオ基から選ばれる基を1～3個有することのあるフェニル基(該フェニル環はベンゼン環又はシクロヘキサン環と結合してもよい)としては、フェニル、2-フルオロフェニル、3-フルオロフェニル、4-フルオロフェニル、2-クロロフェニル、3-クロロフェニル、4-クロロフェニル、4-ブロモフェニル、4-ヨードフェニル、2, 3-ジクロロフェニル、2, 4-ジフルオロフェニル、2, 5-ジプロモフェニル、2, 6-ジクロロフェニル、3, 4-ジフルオロフェニル、3, 5-ジクロロフェニル、2, 3, 5-トリフルオロフェニル、3, 4, 5-トリクロロフェニル、2-ヒドロキシフェニル、3-ヒドロキシフェニル、4-ヒドロキシフェニル、2-(2-ヒドロキシ)フェニル、3-(3-ヒドロキシ)フェニル、4-(4-ヒドロキシ)フェニル、5-(4-ヒドロキシ)フェニル、6-(3-ヒドロキシ)フェニル、1, 1-ジメチル-2-(2-ヒドロキシ)フェニル、2-メチル-3-(4-ヒドロキシ)フェニル、2-(4-ヒドロキシ)フェニル、2, 3-ジヒドロキシフェニル、2-(2, 4-ジヒドロキシ)フェニル、3-(3, 4-ジヒドロキシ)フェニル、4-(3, 5-ジヒドロキシ)フェニル、5-(3, 4-ジヒドロキシ)フェニル、6-(3, 5-ジヒドロキシ)フェニル、2, 4, 5-トリヒドロキシフェニル、2-(2, 4, 6-トリヒドロキシ)フェニル、3-(3, 4, 5-トリヒドロキシ)フェニル、2-ニトロフェニル、3-ニトロフェニル、4-ニトロフェニル、2-(2-ニトロ)フェニル、3-(3-ニトロ)フェニル、4-(4-ニトロ)フェニル、5-(4-ニトロ)フェニル、6-(3-ニトロ)フェニル、1, 1-ジメチル-2-(2-ニトロ)フェニル、2-メチル-3-(4-ニトロ)フェニル、2-(4-ニトロ)フェニル、2, 5-ジニトロフェニル、2, 3-ジニトロフェニル、2-(2, 4-ジニトロ)フェニル、2-(2, 6-ジニトロ)フェニル、3-(3, 4-ジニトロ)フェニル、4-(3, 5-ジニトロ)フェニル、5-(3, 4-ジニトロ)フェニル、6-(3, 5-ジニト)

(13)

22

ロ) フェニル、2, 4, 5-トリニトロフェニル、2-(2, 4, 6-トリニトロ)フェニル、3-(3, 4, 5-トリニトロ)フェニル、2-メチルフェニル、3-メチルフェニル、4-メチルフェニル、3-エチルフェニル、4-エチルフェニル、4-ブロビルフェニル、4-ベンチルフェニル、4-ヘキシルフェニル、4-ブチルフェニル、4-イソブロビルフェニル、4-tert-ブチルフェニル、2, 3-ジメチルフェニル、2, 4-ジエチルフェニル、2, 5-ジメチルフェニル、2, 6-ジメチルフェニル、3, 4-ジメチルフェニル、3, 5-ジエチルフェニル、2, 3, 5-トリメチルフェニル、3, 4, 5-トリメチルフェニル、2-メトキシフェニル、3-メトキシフェニル、4-メトキシフェニル、3-エトキシフェニル、4-エトキシフェニル、4-ブロボキシフェニル、4-イソブロボキシフェニル、4-ブトキシフェニル、4-tert-ブトキシフェニル、4-ベンチルフェニル、4-ヘキシルフェニル、2, 3-ジメトキシフェニル、2, 4-ジエトキシフェニル、2, 5-ジメチルフェニル、2, 6-ジメトキシフェニル、3, 4-ジメトキシフェニル、3, 5-ジエトキシフェニル、2, 3, 5-トリメトキシフェニル、3, 4, 5-トリメトキシフェニル、2-メチルチオフェニル、3-エチルチオフェニル、4-ブロビルチオフェニル、4-ブチルチオフェニル、4-ベンチルチオフェニル、4-ヘキシルチオフェニル、2, 3-ジメチルチオフェニル、2, 4-ジメチルチオフェニル、2, 6-ジメチルチオフェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1-ナフチル、5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-2-ナフチル基等を例示できる。

〔0063〕窒素原子、硫黄原子及び酸素原子からなる群より選ばれたヘテロ原子を1個有する5員又は6員の飽和もしくは不飽和ヘテロ環基〔該ヘテロ環はベンゼン環と結合してもよく、該ヘテロ環上及びベンゼン環と縮合したヘテロ環上に置換基として水酸基及び低級アルキル基から選ばれる基を1～5個有していてもよい〕としては、2-ピロリル、3-ピロリル、2-チエニル、2-フランil、3-フランil、2-ビリジニル、3-ビリジニル、4-ビリジニル、2-ビロリジニル、3-ビロリジニル、2-テトラヒドロオキニル、2-テトラヒド

特開平7-133264

2

ロフランニル、3-ビペリジニル、2-テトラヒドロチオピラニル、2-テトラヒドロピラニル、3-インドリル、2-ジヒドロベンゾピラニル、3-ジヒドロベンゾピラニル、5-メチル-2-ビロリル、5-メチル-2-チエニル、5-メチル-2-ビリジニル、3、5-ジメチル-2-ビリジニル、4、6-ジヒドロキシ-2-ビリジニル、6、8-ジヒドロキシ-2-ジヒドロベンゾピラニル、6-ヒドロキシ-2、5、7-トメリメチル-2-ジヒドロベンゾピラニル基等を例示できる。

10 [0064] フェニル環上に低級アルコキシ基を1~2個有することのあるフェニルカルバモイル低級アルキル基としては、フェニルカルバモイルメチル、フェニルカルバモイルエチル、フェニルカルバモイルプロピル、フェニルカルバモイルブチル、フェニルカルバモイルベンチル、フェニルカルバモイルヘキシル、2-メトキシフェニルカルバモイルメチル、3-メトキシフェニルカルバモイルメチル、4-メトキシフェニルカルバモイルメチル、4-エトキシフェニルカルバモイルメチル、4-ブロボキシフェニルカルバモイルメチル、2-エトキシ-4-ブロトキシフェニルカルバモイルメチル、4-ベンチルオキシフェニルカルバモイルメチル、4-ヘキシルオキシフェニルカルバモイルメチル、2, 6-ジメトキシフェニルカルバモイルメチル、2-(2, 4-ジメトキシフェニルカルバモイル)エチル等のアルコキシ部分の炭素数が1~6及びアルキル部分の炭素数が1~6であるフェニル環上にアルコキシ基を1~2個有することのあるフェニルカルバモイルアルキル基を例示できる。

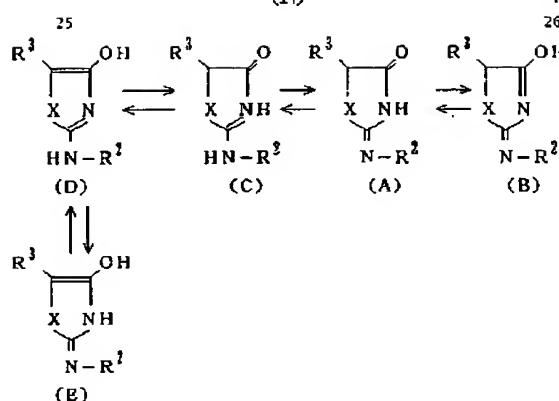
〔0065〕また本明細書においては、アミノ酸残基等に  
30 關しては、之等を IUPAC、IUB の規定もしくは  
当該分野における慣用記号に従う略号で表示するものと  
し、その例を次に挙げる。即ち、 $Ty$  はチロシン、 $Leu$  はロイシン、 $Trp$  はトリプトファン、 $Asp$  はア  
スパラギン酸、 $Gly$  はグリシン、 $Ph-Gly$  はフェ  
ニルグリシンを示す。

〔0066〕一般式(1)で表わされる化合物において  
R<sup>1</sup> が水素原子を示し且つAがカルボニル基を示す化合物  
の場合には、下記式(A)～(E)として示す異性体  
構造をとり得る。

40 10067

[420]

特開平7-133264



【0068】一般式(1)で表わされる化合物にはこれらの異性体、その他の立体異性体、光学異性体、幾何異性体等が全て含まれる。

【0069】一般式(1)で表わされる化合物の中には、一部公知化合物が含まれるが殆どの化合物は新規化合物である。

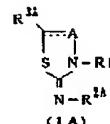
【0070】従って、本発明は之等メイラーF反応阻害活性を有する新規な化合物及びその塩をも提供するものである。

【0071】即ち、本発明によれば、前記一般式(1)（但しR<sup>1</sup>とR<sup>11</sup>とが互いに結合して6～8員環を形成する場合には、Aはカルボニル基を示し、R<sup>1</sup>は水素原子を示してはならず、またR<sup>1</sup>が水素原子を示し且つAがカルボニル基を示す場合には、R<sup>1</sup>は水素原子又は低級アルコキシカルボニル低級アルキル基を示してはならず、更にR<sup>1</sup>が低級アルキル基、低級アルケニル基又は基-W-CO-OR<sup>1</sup>を示す場合には、Xは-S-を示してはならず、更にまたR<sup>11</sup>が前記化3で示される基を示す場合には、R<sup>11</sup>はアミノ基を示してはならず、更にまたR<sup>11</sup>は低級アルコキシカルボニル低級アルキル基又はチエニル基を示してはならない）で表わされる化合物及びその塩が提供される。

【0072】本発明の上記一般式(1)で表わされる化合物中の新規化合物は、その有する置換基、代表的には置換基Xの種類に応じて、各種の構造を取ることができる。之等各構造及びそれらに含まれる好みしい化合物は、例えば下記一般式(1A)～(1D)で表わされる。

【0073】一般式(1A)：

【0074】  
【化21】



【0075】〔式中、R<sup>1</sup>は前記と同じ。R<sup>11</sup>はアミノ基又は基-N=R<sup>1</sup>（R<sup>1</sup>は前記と同じ）を示す。R<sup>11</sup>は水素原子、フェニル低級アルコキシ低級アルキル基；水酸基を有することのあるフェニル基、基-W-（N H）b-CO-OR<sup>1</sup>（W及びR<sup>1</sup>は前記に同じ。bは1を示す。）、基-Z-CO-R<sup>1</sup>（Z及びR<sup>1</sup>は前記に同じ。）又は前記化1で示される基を示す。〕

【0076】

【化22】

【0077】は単結合又は二重結合を示し、これが単結合を示す時、Aはカルボニル基を示し、またこれが二重結合を示す時、Aは=C(R<sup>111</sup>)-(R<sup>111</sup>はハログン原子を1～3個有することのある低級アルキル基、ビリジル基、チアゾリル基、フェニル環上に低級アルコキシ基を1～2個有することのあるフェニルカルバモイル低級アルキル基又は前記化2で示される基を示す）を示すものとする。〕上記一般式(1A)に属する本発明化合物中では、上記化4が単結合を示し、従ってAがカルボニル基であり且つR<sup>1</sup>が水素原子、低級アルコキシカルボニル低級アルキル基又は置換基としてハログン原子、水酸基、ニトロ基、低級アルキル基、低級アルコキシ基及び低級アルキルチオ基から選ばれる基を1～3個有することのあるフェニル基を示す化合物群が好みしく、この群に属する化合物は、下記(1)～(9)に細分類でき、之等はいずれも本発明の好みしい化合物である。

50 【0078】(1) R<sup>1</sup>が水素原子であり且つR<sup>11</sup>が基

(15)

特開平7-133264

27

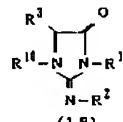
$-N=R^1$  であるもの、(2) 上記(1)中、 $R^1$  が低級アルキリデン基を示すもの、(3) 上記(1)中、 $R^1$  が基-Z-CO-R' であるもの、(4) 上記(1)中、 $R^1$  が水素原子、フェニル低級アルコキシ低級アルキル基、水酸基を有することのあるフェニル基、基-W-(NH)b-CO-OR' 又は前記化1で示される基を示すもの、(5) 上記(3)中、 $R^1$  が基-Tyr-(OR<sup>1</sup>)-OR<sup>1</sup>、基-Leu-OR<sup>1</sup>、基-Tyr-OR<sup>1</sup>、基-Asp(OR<sup>1</sup>)-OR<sup>1</sup> 又は基-Ph-Gly-OR<sup>1</sup>を示し且つ $R^1$  が低級アルキリデン基を示すもの、(6) 上記(3)中、 $R^1$  が基-N(R<sup>1</sup>)-R<sup>2</sup> を示し且つ $R^1$  が低級アルキリデン基を示すもの、(7) 上記(6)中、 $R^1$  が置換基としてハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルキルオキシ基、カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基、フェニル低級アルコキシ基、低級アルキレンジオキシ基、モルホリノ基、ハログン化低級アルキル基、カルボキシ低級アルキル基、低級アルコキシカルボニル低級アルキル基、6-ヒドロキシ-2,5,7,8-テトラメチル-2-クロマニル-メチルオキシ基及び6-低級アルカノイリオキシ-2,5,7,8-テトラメチル-2-クロマニル-メチルオキシ基から選ばれる基を1~3個有することのあるフェニル基であり且つ $R^1$  が水素原子のもの、(8) 上記(6)中、 $R^1$  が低級アルキル基、カルボキシ低級アルキル基、低級アルコキシカルボニル低級アルキル基、フェニル低級アルキル基、低級シクロアルキル基、ナフチル基、3,4-ジヒドロカルボスチリル基、モルホリノ基、塩素原子、酸素原子及び硫黄原子からなる群より選ばれたヘテロ原子を1~2個有する5員もしくは6員の不飽和ヘテロ環低級アルキル基を示すもの、及び(9) 上記(7)中、 $R^1$  が置換基としてハロゲン原子、低級アルキル基及びカルボキシ基から選ばれる基を1~3個有することのあるフェニル基のもの。

【0079】また、上記一般式(1A)に属する本発明化合物の他の好みい1群としては、上記化5が二重結合を示し、従ってAが=C(R<sup>114</sup>)<sub>2</sub> であり且つ $R^1$  が水素原子、 $R^1$  が基-N=R<sup>1</sup>、 $R^1$  が水素原子をそれぞれ示す化合物群を例示できる。この群に属する化合物の内では特に $R^1$  が低級アルキリデン基である化合物が好みい。

【0080】一般式(1B)：

【0081】

【化23】



28

28

【0082】(式中、 $R^1$ 、 $R^2$  及び $R^{16}$ は前記に同じ)

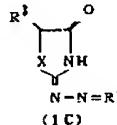
上記一般式(1B)で表わされる本発明化合物は、下記(1)及び(2)に分類でき、之等はいずれも本発明に好みい化合物である。

【0083】(1)  $R^1$  が水素原子、 $R^1$  が基-N=R<sup>1</sup>、 $R^1$  が基-Z-CO-R' 又は前記化1で示される基及び $R^1$  が水素原子のもの、及び(2)  $R^1$  が水素原子、 $R^1$  が基-N=R<sup>1</sup>、 $R^1$  が水素原子、低級アルキル基、低級アルケニル基、フェニル低級アルコキシ低級アルキル基、水酸基を有することのあるフェニル基、窒素原子及び硫黄原子からなる群より選ばれたヘテロ原子を1~2個有する5員もしくは6員の不飽和ヘテロ環低級アルキル基(該ヘテロ環はベンゼン環と縮合してもよく、該ヘテロ環上及び締合したベンゼン環上に置換基として水酸基を有していてもよい)又は基-W-(NH)b-CO-OR' 及び $R^1$  が水素原子のもの。

【0084】一般式(1C)：

【0085】

【化24】



【0086】(式中、 $X$ 、 $R^1$  及び $R^2$  は前記に同じ)

上記一般式(1C)で表わされる本発明化合物は、下記(1)及び(2)に分類でき、之等はいずれも本発明に好みい。

【0087】(1)  $R^1$  が基-Z-CO-R' 又は前記化1で示される基及び $R^1$  が低級アルキリデン基のもの、及び(2)  $R^1$  が水素原子、低級アルキル基、低級アルケニル基、フェニル低級アルコキシ低級アルキル基、水酸基を有することのあるフェニル基、窒素原子及び硫黄原子からなる群より選ばれたヘテロ原子を1~2個有する5員もしくは6員の不飽和ヘテロ環低級アルキル基(該ヘテロ環はベンゼン環と縮合してもよく、該ヘテロ環上及び締合したベンゼン環上に置換基として水酸基を有していてもよい)又は基-W-(NH)b-CO-OR' 及び $R^1$  が低級アルキリデン基のもの。

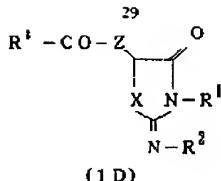
【0088】一般式(1D)：

【0089】

【化25】

50

(16)



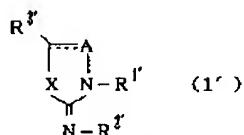
【0090】〔式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup> 及びR<sup>3</sup> は前記に同じ〕

本発明メイラード反応阻害剤の好ましい実施態様によれば、該阻害剤は、前記一般式（1A）～（1D）で表わされる各群に属する化合物及びその塩から選ばれる少なくとも一つを有効成分として含有している。

【0091】また、本発明メイラード反応阻害剤の他の好ましい実施態様によれば、該阻害剤は、下記一般式（1'）で表わされる化合物及びその塩から選ばれる少なくとも一つを有効成分として含有している。

【0092】

【化26】



【0093】〔式中、R<sup>1</sup> は水素原子、低級アルコキシカルボニル低級アルキル基、フェニル環上に置換基としてハログン原子、低級アルキル基及び低級アルコキシ基から選ばれる基を1～3個有することのあるフェニル低級アルキル基又は置換基としてハロゲン原子、低級アルキル基及び低級アルコキシ基から選ばれる基を1～3個有することのあるフェニル基を示す。R<sup>2</sup> は基-N=R<sup>3</sup>（R<sup>3</sup> は低級アルキリデン基、ジフェニルメチレン基又はフェニル低級アルキリデン基を示す）を示す。R<sup>3</sup> は水素原子、低級アルキル基、基-CH<sub>2</sub>-CO-OR<sup>4</sup>（R<sup>4</sup> は水素原子又は低級アルキル基を示す）、水酸基を有することのあるフェニル基、塩素原子及び硫黄原子からなる群より選ばれたヘテロ原子を1個有する5員もしくは6員の不饱和ヘテロ環低級アルキル基、基-C(H)-CO-NHR<sup>5</sup>（R<sup>5</sup> は低級アルキル基、カルボキシ低級アルキル基、低級アルコキシカルボニル低級アルキル基、フェニル低級アルキル基、シクロ低級アルキル基、置換基としてカルボキシ基及び低級アルコキシカルボニル基から選ばれる基を1～2個有することのあるフェニル基又は3、4-ジヒドロカルボスチリル基を示す）、フェニル低級アルコキシ低級アルキル基又は基

【0094】

【化27】

特開平7-133264

30



【0095】（Bは低級アルキレン基を示す。R<sup>1</sup>' は水酸基、二トロ基、アミノ基、ハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、フェノキシ基、フェニル低級アルキル基、低級アルキルチオ基、フェニルチオ基、フェニル低級アルキルチオ基、ハロゲン原子を1～3個有することのあるベンジルアミノ基、フェニル環上に置換基としてハロゲン原子、低級アルキル基及び低級アルコキシ基から選ばれる基を1～3個有することのあるフェニル低級アルコキシ基（該基のフェニル環はベンゼン環又はシクロヘキサン環と結合してもよい）、塩素原子、硫黄原子及び酸素原子からなる群より選ばれたヘテロ原子を1個有する5員又は6員の飽和もしくは不饱和ヘテロ環低級アルコキシ基（該ヘテロ環はベンゼン環と結合してもよく、該ヘテロ環上及びベンゼン環と結合したヘテロ環上に置換基として水酸基及び低級アルキル基から選ばれる基を1～5個有していてもよい）又は基-

20 O-D-R<sup>6</sup>（Dは低級アルキレン基を示し、R<sup>6</sup> はシクロ低級アルキル基又はナフチノン基を示す）を示す。nは0又は1～3の整数を示す）を示す。Xは-S-又は-N(R<sup>11</sup>)-(R<sup>11</sup> は水素原子又は低級アルコキシカルボニル低級アルキル基を示す）を示す。

【0096】

【化28】

【0097】は単結合又は二重結合を示す。但し

【0098】

【化29】

【0099】が単結合を示す時はAはカルボニル基を示すものとし、

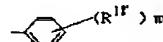
【0100】

【化30】

【0101】が二重結合を示す時はAは=C(R<sup>11</sup>)-(R<sup>11</sup> は低級アルキル基又は基

【0102】

【化31】



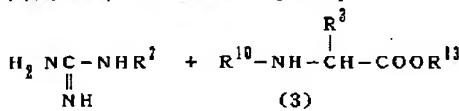
【0103】(R<sup>11</sup> はハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、水酸基、フェニルチオ基又はフェニル環上にハロゲン原子を1～3個有することのあるフェニル低級アルコキシ基を示す。mは0又は1～3の整数を示す）を示すものとする。また、上記R<sup>1</sup> とR<sup>11</sup> とは互いに結合して6～8員環を形成してもよし（但しこの環を形成する場合には、Aはカルボニル

(17)

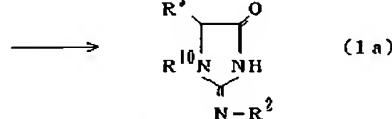
特開平7-133264

31

基を示す)、またR<sup>1</sup>とR<sup>11</sup>とは互いに結合して5～8員環を形成してもよい。但し、R<sup>1</sup>が水素原子を示し且つAがカルボニル基を示す場合には、R<sup>1</sup>は水素原子又は低級アルコキシカルボニル低級アルキル基を示してはならない。)以下、本発明メイラード反応阻害剤において有効成分として利用する、前記一般式(1)で表わ\*



(2)



【0106】〔式中R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>及びR<sup>11</sup>は前記に同じ。R<sup>11</sup>は通常のエステル残基を示す。〕R<sup>11</sup>で示されるエステル残基としては、例えば炭素数1～6の低級アルキル基、フェニル低級アルキル基等が挙げられる。

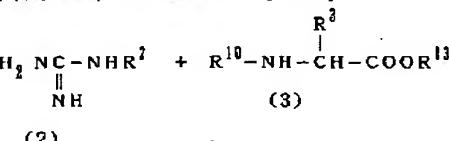
【0107】一般式(2)の化合物又はその酸付加塩と一般式(3)の化合物又はその酸付加塩との反応は、適当な溶媒中、脱酸剤の存在下又は非存在下、室温～20℃程度、好ましくは60～100℃程度で行なわれる。酸付加塩としては、例えば塩酸塩、硫酸塩等が挙げられる。脱酸剤としては、例えばナトリウムエトキサイド、ナトリウムエトキサイド等のアルカリ金属アルコレート、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、水酸化ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、ビリジン、キノリン、4-ジメチルアミノビリジン、酢酸ナトリウム等の塩基性化合物を挙げることができる。上記反応に用いられる溶媒としては、メタ※

\*される化合物の製法につき詳述すれば、之等の化合物は例えば下記反応工程式に示される各方法により製造することができる。

【0104】反応工程式-1

【0105】

【化32】

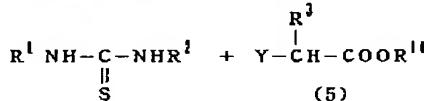


※ノール、エタノール、イソブロパノール等の低級アルコール類、ジオキサン、テトラヒドロフラン、エチレングリコールジメチルエーテル、ジエチルエーテル等のエーテル類、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、トリエチルアミン、トリプロピルアミン等の第3級アミン、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等の極性溶媒を挙げることができる。一般式(3)の化合物又はその酸付加塩の使用量は一般式(2)の化合物又はその酸付加塩に対し、通常等モル量以上、好ましくは1～3倍モル量程度使用するのがよい。上記反応は、通常15～200℃程度、好ましくは60～100℃程度で好適に進行し、一般に1～24時間程度で該反応は終了する。

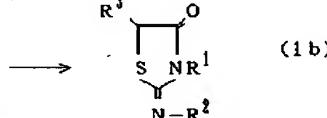
【0108】反応工程式-2

【0109】

【化33】



(4)



【0110】〔式中R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>は前記に同じ。R<sup>11</sup>は通常のエステル残基を示す。Yはハログン原子又は低級アルカンスルホニルオキシ基を示す。〕R<sup>11</sup>で示されるエステル残基としては、例えば炭素数1～6の低級アルキル基、フェニル低級アルキル基等が挙げられる。

【0111】一般式(4)の化合物と一般式(5)化合物との反応は、通常の溶媒を用い、脱酸剤の存在下で行われる。脱酸剤としては、例えば上記反応工程式-1における化合物(2)と化合物(3)との反応で用いられる脱酸剤をいずれも使用できる。また溶媒としては通常のものを広く使用でき、上記反応工程式-1における化

(18)

特閱平7-133264

33

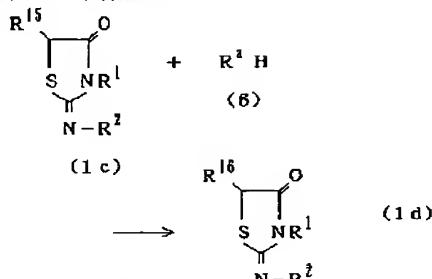
合物(2)と化合物(3)との反応で用いられる溶媒をいすれも使用できる。反応温度は、室温~150°C程度、好ましくは50~100°C程度がよい。一般式(5)の化合物の使用量は、一般式(4)の化合物に対しモル比以上、好ましくは1~3倍モル程度がよい。触媒剤の使用量は、一般式(4)の化合物に対し1%

\* ~10倍モル量程度、好ましくは1~3倍モル量程度である。反応時間は一般に1~3.6時間程度である。

[9.1.1.2] 反向工程式-3

01131

315341



〔0114〕〔式中  $R'$ 、 $R''$  及び  $R'''$  は前記に同じ。  
 $R'''$  は基-Z-COOHを示す。 $R^{(1)}$  は基-Z-CO-  
 $R'$  ( $R'$  は前記に同じ)を示す。ここで乙は前記に同  
じである。〕反応工程と云ふ方法は、一般式

(6) のアミン化合物と一般式 (1c) のカルボン酸とを、通常のアミド結合生成反応にて反応させる方法である。該アミド結合生成反応には公知のアミド結合生成反応の条件を容易に適用できる。例えば(イ)混合酸無水物法、即ちカルボン酸 (1c) にアルキルハロカルボン酸を反応させて混合酸無水物とし、これにアミン (6) を反応させる方法、(ロ) 活性エスチル法、即ちカルボン酸 (1c) を p-ニトロフェニルエスチル、N-ヒドロキシコハク酸ジミドエスチル、1-ヒドロキシベンゾトリアゾールエスチル等の活性エスチルとし、これにアミン (6) を反応させる方法、(ハ) カルボジイミド法、即ちカルボン酸 (1c) にアミン (6) をジシクロヘキシルカルボジイミド、水溶性カルボジイミド、カルボニルシジミダゾール等の活性化剤の存在下に確実反応させる方法、(ニ) その他の方法、例えばカルボン酸 (1c) を無水酢酸等の脱水剤によりカルボン酸無水物とし、これにアミン (6) を反応させる方法、カルボン酸 (1c) と低級アルコールあるいはフェニル低級アルコールとのエスチルにアミン (6) を高圧高温下に反応させる方法、カルボン酸 (1c) の酸ハロゲン化物、即ちカルボン酸ハライドにアミン (6) を反応させる方法を擇ることができる。

【0115】上記混合法（イ）において用いられる混合酸無水物は、通常のショッテン-パウマン反応により得られ、これを通常単離することなくアミン

(6) と反応させることにより一般式 (1d) の化合物が製造される。上記ショッデン-パウマン反応は塩基性化合物の存在下に行なわれる。用いられる塩基性化合物

としては、ショッテン-パウマン反応に借用の化合物例  
 20 えばトリエチルアミン、トリメチルアミン、ピリジン、ジメチルアニリン、N-メチルモルホリン、1、5-ジアザビシクロ[4. 3. 0]ノネン-5(DBN)、1、8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]ウンデセン-7(DBU)、1、4-ジアザビシクロ[2. 2. 2]オクタン(DABCO)等の有機塩基、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸水素ナトリウム等の無機塩基等が挙げられる。該反応は、通常-20~100°C程度、好ましくは0~50°C程度において行なわれ、反応時間は5分~10時間程度、好ましくは5分~2時間程度である。得られた混合酸無水物とアミン(6)との反応は通常-20~150°C程度、好ましくは10~50°C程度において行なわれ、反応時間は5分~10時間程度、好ましくは5分~5時間程度である。混合酸無水物法は一般に浴媒中で行なわれる。用いられる浴媒としては混合酸無水物に借用の浴媒がいずれも使用可能であり、具体的にはクロロホルム、ジクロロメタン、ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素類、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジメトキシエтан等のエーテル類、酢酸メチル、酢酸エチル等のエステル類、N、N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル、ヘキサメチルリン酸トリアミド等の非プロトン性極性浴媒等又はこれらの混合浴媒等が挙げられる。混合酸無水物法において使用されるアルキルハロカルボン酸としては例え  
 40 ばクロロ酢酸メチル、ブロモ酢酸メチル、クロロ酢酸エチル、ブロモ酢酸エチル、クロロ酢酸イソブチル等が挙げられる。該法におけるカルボン酸(1c)とアルキルハロカルボン酸とアミン(6)の使用割合は、通常等モ  
 50 ルずつとするのがよいが、アミン(6)に対してアルキ

(19)

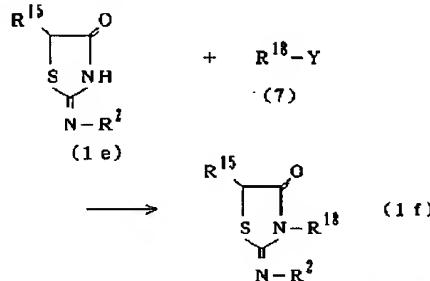
特開平7-133264

35

ルハロカルボン酸及びカルボン酸(1c)はそれぞれ1～1.5倍モル量程度の範囲内で使用することができる。

【0116】また前記その他の方法(ニ)の内、カルボン酸ハライドにアミン(6)を反応させる方法を採用する場合、該反応は塩基性化合物の存在下に、適当な溶媒中で行なわれる。用いられる塩基性化合物としては、公知のものを広く使用でき、例えば上記ショッテン-パウマン反応に用いられる塩基性化合物の他に、例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム等を例示できる。また用いられる溶媒としては、例えば上記混合酸無水物法に用いられる溶媒の他に、メタノール、エタノール、プロパンオール、ブタノール、3-メトキシ-1-ブタノール、エチルセロソルブ、メチルセロソルブ等のアルコール類、ピリジン、アセトン、水等を例示できる。アミン(6)とカルボン酸ハライドとの使用割合としては、特に限定がなく広い範囲内で適宜選択でき、通常前者に対して後者を少なくとも等モル量程度、好ましくは等モル～5倍モル量程度用いるのがよい。該反応は通常-20～180°C程度、好ましくは0～150°C程度にて行なわれ、一般に5分～30時間程度で反応は完結する。

【0117】更に上記反応式-3に示すアミド結合\*



【0122】〔式中R<sup>1</sup>、R<sup>15</sup>及びYは前記に同じ。R<sup>15</sup>は低級アルコキシカルボニル低級アルキル基又はフェニル環上に置換基としてハログン原子、水酸基、ニトロ基、低級アルキル基、低級アルコキシ基及び低級アルキルチオ基から選ばれる基を1～3個有することのあるフェニル低級アルキル基を示す。〕一般式(1e)の化合物と一般式(7)の化合物との反応は適当な溶媒中、脱酸剤の存在下で行なわれる。脱酸剤としては、例えば上記反応式-1における化合物(2)と化合物(3)との反応で用いられる溶媒をいずれも使用できる。一般式(1e)の化合物と一般式(7)の化合物との使用割合としては、特に限定がなく広い範囲内で適宜選択され得る

50

36

\*生成反応は、カルボン酸(1c)とアミン(6)とを、トリフェニルホスフィン、ジフェニルホスフィニルクロリド、フェニル-N-フェニルホスホラミドクロリデート、ジエチルクロロホスフェート、シアノリン酸ジエチル、ジフェニルリン酸アジド、ビス(2-オキソ-3-オキサゾリジニル)ホスフィニッククロリド等のリン化合物の縮合剤の存在下に反応させる方法によっても実施できる。

【0118】該反応は、上記カルボン酸ハライドにアミン(6)を反応させる方法で用いられる溶媒及び塩基性化合物の存在下に、通常-20～150°C程度、好ましくは0～100°C程度付近にて行なわれ、一般に5分～30時間程度にて反応は終了する。縮合剤及びカルボン酸(1c)の使用量はアミン(6)に対して夫々少なくとも等モル量程度、好ましくは等モル～2倍モル量程度使用するのがよい。

【0119】尚上記反応のカルボン酸(1c)及びアミン(6)において、反応するカルボキシル基以外のカルボキシル基は保護されているのが好ましい。

【0120】反応工程式-4

【0121】

【化35】

が、通常前者に対して後者を等モル量以上、好ましくは1～3倍モル程度使用するのがよい。上記反応は、通常15～200°C程度、好ましくは30～80°C程度で好適に進行し、一般に1～24時間程度で該反応は完結する。

【0123】カルボキシル基を含む本発明化合物は、対応するエステルを通常のエステル加水分解反応に供することにより得られる。その例を例えば下記反応式-5に示す。

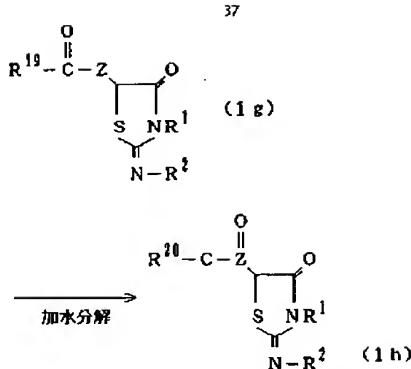
【0124】反応工程式-5

【0125】

【化36】

(20)

特開平7-133264

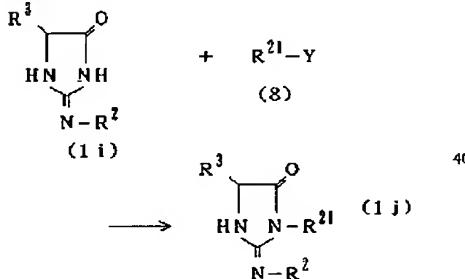


【0126】〔式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup> 及び乙は前記に同じ。R<sup>1</sup>は前記R<sup>1</sup>で示される基の内でエステル残基を有する基を示す。R<sup>2</sup>は前記R<sup>1</sup>で示される基の内でカルボキシル基を有する基を示す。〕一般式(1h)の化合物は、適当な溶媒中で一般式(1g)の化合物をアルカリの存在下加水分解することにより製造される。ここでアルカリとしては、例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等が挙げられる。溶媒としては通常のものが広く使用でき、例えばメタノール、エタノール、ジオキサン、テトラヒドロフラン、水等を挙げることができる。アルカリの使用量としては、一般式(1g)の化合物1モルに対して1~3モル程度がよい。この加水分解反応は、通常15~200°C程度、好ましくは30~60°C程度で好適に進行し、一般に1~24時間程度で該反応は完結する。

【0127】反応工程式-6

【0128】

【化37】



【0129】〔式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup> 及びYは前記に同じ。R<sup>1</sup>は低級アルコキシカルボニル低級アルキル基又はフェニル環上に置換基としてハロゲン原子、低級アルキル基及び低級アルコキシ基を1~3個有することのあるフェニル低級アルキル基を示す。〕一般式(1i)の化合物と一般式(8)の化合物との反応は適当な溶媒中、脱酸剤の存在下で行なわれる。脱酸剤としては、例えば上記反応工程式-1における化合物(2)と化合物(3)との反応で用いられる脱酸剤をいずれも使用できる。また溶媒としては通常のものを広く使用でき、上記反応工程式-1における化合物(2)と化合物(3)との反応で用いられる溶媒をいずれも使用できる。一般式(1i)の化合物と一般式(8)の化合物との使用割合としては、特に限定がなく広い範囲内で適宜選択され得るが、通常前者に対して後者を等モル以上、好ましくは1~3倍モル程度使用するのがよい。上記反応は、通常15~200°C程度、好ましくは60~100°C程度で好適に進行し、一般に1~24時間程度で該反応は完結する。

20 【0130】反応工程式-7

【0131】

【化38】

(21)

特開平7-133264

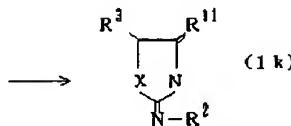
39

40



(9)

(10)

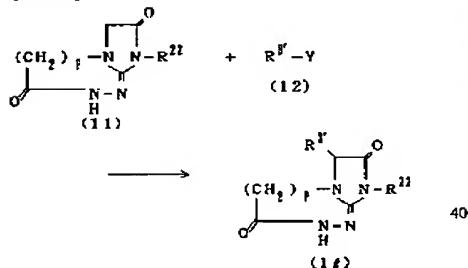


【0132】〔式中R<sup>1</sup>、R<sup>11</sup>、R<sup>3</sup>、X及びYは前記に同じ。=X'は=S又は=NHを示す。〕一般式  
 (9)の化合物と一般式(10)の化合物との反応は適当な溶媒中、脱酰剤の存在下で行なわれる。脱酰剤としては、例えば上記反応工程式-1における化合物(2)と化合物(3)との反応で用いられる脱酰剤をいずれも使用できる。また溶媒としては通常のものを広く使用でき、上記反応工程式-1における化合物(2)と化合物(3)との反応で用いられる溶媒をいずれも使用できる。一般式(9)の化合物と一般式(10)の化合物との使用割合としては、特に限定なく広い範囲内で適宜選択され得るが、通常前者に対して後者を等モル以上、好ましくは1~3倍モル程度使用するのがよい。上記反応は、通常15~200°C程度、好ましくは60~100°C程度で好適に進行し、一般に1~24時間程度で該反応は完結する。

【0133】反応工程式-8

【0134】

【化39】

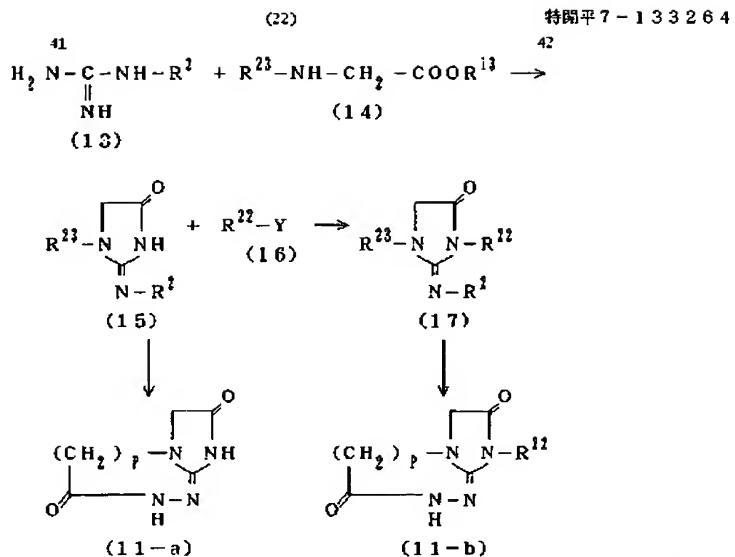


【0135】〔式中R<sup>1</sup>及びYは前記に同じ。R<sup>3</sup>は水素原子以外のR'を示す。R<sup>11</sup>は低級アルコキシカルボニル低級アルキル基、フェニル環上に置換基としてハロゲン原子、低級アルキル基及び低級アルコキシ基から選ばれる基を1~3個有することのあるフェニル低級アルキル基又は置換基としてハロゲン原子、低級アルキル基及び低級アルコキシ基から選ばれる基を1~3個有することのあるフェニル基を示す。pは1~3の整数を示す。〕一般式(11)の化合物と一般式(12)の化合物との反応は、適当な溶媒中、強塩基化合物の存在下で行なわれる。強塩基化合物としては、例えばブチリチウム、t-ブチリチウム等のアルキルリチウム化合物等が挙げられる。溶媒としては、通常のものが広く使用でき、例えばテトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテル等のエーテル類、ヘキサン等の炭化水素類、ヘキサメチルホスホリックトリアミド等が挙げられる。一般式(11)の化合物と一般式(12)の化合物との使用割合としては、通常前者に対して後者を等モル以上、好ましくは1~3倍モル程度使用するのがよい。上記反応は、通常-70~15°C程度、好ましくは-70~-30°C程度で好適に進行し、一般に1~24時間程度で該反応は完結する。

【0136】反応工程式-9

【0137】

【化40】



〔0138〕〔式中R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、Y及びpは前記に同じ。R<sup>4</sup>は低級アルコキシカルボニル低級アルキル基を示す。〕一般式(13)の化合物と一般式(14)の化合物との反応は、前記上記反応式程-1における化合物(2)と化合物(3)との反応と同様の反応条件下に行なわれる。

〔0139〕一般式(15)の化合物と一般式(16)の化合物との反応は、前記上記反応工程式-6における化合物(1)と化合物(8)との反応と同様の反応条件下に行なわれる。

[0140] 一般式(17)の化合物から一般式(11)の化合物を得る反応は、有機又は無機の酸性化合物の存在下で行なわれる。上記において有機又は無機の酸性化合物としては、例えば塗酸、硫酸、トリフルオロ酢酸、酢酸、辛酸等を使用することができます。このうち特に酢

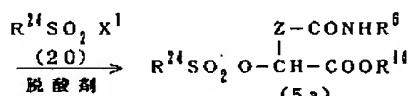
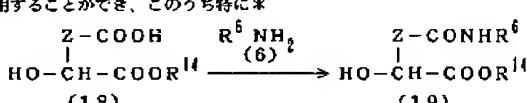
\* 塩酸、硫酸等の稀薄な強酸が好ましい。溶媒としては、酸に安定な通常の溶媒が使用でき、例えばメタノール、エタノール、ジオキサン、テトラヒドロフラン、水等が挙げられる。酸性化合物の使用量は、一般式(1-7)の化合物に対し1~200倍も程度である。該反応は通常30~120°C程度で、5~60分程度行なわれる。

〔0141〕上記反応工程式-2において、出発原料として用いられる一般式(5)の化合物の内、R'が基R-NHCO-Z、Yが低級アルカンスルホニルオキシ基を示す化合物は、例えば下記に示す方法により製造される。

[0.142] 反应工程式 = 1.0

[0143]

〔化41〕



【0144】〔式中 $R'$ 、 $R''$ 及び $Z$ は前記に同じ。 $R'$ は低級アルキル基を示す。 $X'$ はハロゲン原子を示す。〕一般式(18)の化合物と一般式(6)の化合物

との反応は、適当な溶媒中で行なわれる。用いられる溶媒としては、水、テトラヒドロフラン、ジオキサン等の  
0 エーテル類、ジメチルホルムアミド等やこれらの混合溶

(23)

特開平7-133264

43

44

媒を例示できる。該反応は、通常-10~40°C程度、好ましくは室温付近にて行なわれ、通常5分~1時間程度で反応は完結する。

【0145】一般式(19)の化合物と一般式(20)の化合物との反応は、脱酸剤の存在下、適当な溶媒中で行なわれる。用いられる溶媒としては、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素等のハログン化炭化水素類、ベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素類、ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル等のエーテル類等これらの中混溶媒を例示できる。また脱酸剤としては、上記反応式-1における化合物(2)と化合物(3)との反応で用いられる脱酸剤をいずれも使用することができる。該反応は、通常-20~30°C程度、好ましくは-5~10°C程度で行なわれ、通常10~30分程度で反応は完結する。尚、この反応で出発原料(18)が光学活性体である場合には、対応する化合物(5a)も光学活性体として得ることができる。

【0146】尚、R<sup>11</sup>がフェニル環上に低級アルコキシ基を1~2個有することのあるフェニルカルバモイル低級アルキル基の場合、対応するR<sup>11</sup>がカルボキシ低級アルキル基をもつ化合物と、フェニル環上に低級アルキル基を1~2個有することのあるフェニルアミンとを、反応式-3に示すアミド結合生成反応と同様にして反応させて得ることができる。

【0147】一般式(1)の化合物は、医薬的に許容される酸又は塩基化合物の付加塩を包含する。上記塩は上記酸又は塩基を作用させることにより容易に形成される。塩基に使用される酸としては、例えば、塩酸、硫酸、リン酸、臭化水素酸等の無機酸。また、場合によつては、ショウ酸、マレイン酸、フマル酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸等の有機酸を挙げることができる。また上記塩に使用される塩基化合物としては、例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化カルシウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素カリウム等を挙げることができる。

【0148】上記各方法で製造される一般式(1)の化合物及びその塩は、通常の分離手段、例えば蒸留法、再結晶法、カラムクロマトグラフィー、プレパラティブ薄層クロマトグラフィー、溶媒抽出法等により容易に反応系から単離精製できる。

【0149】本発明メイラーード反応阻害剤は、通常一般的な医薬製剤の形態で用いられる。製剤は通常使用される充填剤、増量剤、結合剤、付湿剤、崩壊剤、表面活性剤、滑潤剤等の着色剤又は賦形剤を用いて調製される。この医薬製剤としては各種の形態が治療目的に応じて選択でき、その代表的なものとして錠剤、丸剤、散剤、液剤、懸濁剤、乳剤、顆粒剤、カプセル剤、坐剤、注射剤(液剤、懸濁剤等)、軟膏剤等が挙げられる。錠剤の形態に成型するに際しては、担体として例えば乳糖、白糖、塩化ナトリウム、ブドウ糖、尿素、デンブン、炭酸

カルシウム、カオリン、結晶セルロース、ケイ酸等の賦形剤、水、エタノール、プロパンノール、单シロップ、ブドウ糖液、デンブン液、ゼラチン溶液、カルボキシメチルセルロース、セラック、メチルセルロース、リン酸カリウム、ポリビニルビロリドン等の結合剤、乾燥デンブン、アルギン酸ナトリウム、カンテン末、ラミナラン末、炭酸水素ナトリウム、炭酸カルシウム、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル類、ラウリル硫酸ナトリウム等の崩壊剤、第4級アンモニウム塩基、ラウリル硫酸ナトリウム等の吸収促進剤、グリセリン、デンブン等の保湿剤、デンブン、乳糖、カオリン、ペントナイト、コロイド状ケイ酸等の吸着剤、精製タルク、ステアリン酸塩、ホウ酸末、ポリエチレングリコール等の滑潤剤等を使用できる。更に緩和剤は必要に応じ通常の剤皮を施した錠剤、例えは糖衣錠、ゼラチン被包錠、腸溶錠、フィルムコーティング錠或いは二重錠、多層錠とすることができる。丸薬の形態に成型するに際しては、担体として例えはブドウ糖、乳糖、デンブン、カカオ脂、硬化植物油、カオリン、タルク等の賦形剤、アラビアゴム末、トラガント末、ゼラチン、エタノール等の結合剤、ラミナラン、カンテン等の崩壊剤等を使用できる。坐剤の形態に成型するに際しては、担体として例えはポリエチレングリコール、カカオ脂、高級アルコール、高級アルコールのエステル類、ゼラチン、半合成グリセライト等を使用できる。カプセル剤の調製は常法に従い、通常上記で示した各種の担体と本発明化合物を混合し、硬質ゼラチンカプセル、硬質カプセル等に充填して行なわれる。注射剤として調製される場合、液剤、乳剤及び懸濁剤は殺菌され、且つ血液と等張であるのが好ましい。これらの形態に成型するに際しては、希釈剤として例えは水、乳酸水溶液、エチルアルコール、ブロビレングリコール、エトキシ化イソステアリルアルコール、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル類等を使用できる。なお、この場合、等張性の溶液を調製するのに充分な量の食塩、ブドウ糖或いはグリセリンを医薬製剤中に含有させておく、また通常の溶解補助剤、緩衝剤、無防腐剤等を添加してもよい。さらに必要に応じて若色剤、保存剤、香料、風味剤、甘味剤等や他の医薬品を医薬製剤中に含有させてよい。ペースト、クリーム及びゲルの形態に製剤するに際しては、希釈剤として例えは白色ワセリン、パラフィン、グリセリン、セルロース試験体、ポリエチレングリコール、シリコン、ペントナイト等を使用できる。

【0150】本発明医薬製剤中に含有されるべき本発明化合物の量は、特に限定されず広い範囲から適宜選択されるが、通常医薬製剤中に1~70重量%とするのがよい。

50 【0151】本発明医薬製剤の投与方法は特に制限はな

(24)

45

く、患者の年齢、性別その他の条件、疾患の状態等、また各種製剤形態等に応じて各種決定されるが、通常全身的或いは局所的に、経口又は非経口で投与される。例えば錠剤、丸剤、液剤、懸濁剤、乳剤、顆粒剤及びカプセル剤の形態で経口投与され、注射剤の形態で、必要に応じ通常の液体と混合して静脈内、筋肉内、皮内、皮下又は腹腔内投与される他、坐剤として直腸内投与され、又は軟膏剤として塗布される。

【0152】本発明医薬製剤の人に対する投与量は、年齢、体重、症状、治療効果、投与方法、処理時間等により適宜選択されるが、通常1日当たり体重1kg当たり約0.1~100mgの範囲で投与される。該製剤は1日1回から数回に分けて投与されてもよい。もちろん、前記のように投与量は種々の条件で変動するので、上記投与量範囲より少ない量で充分な場合もあるし、また範囲を越えて必要な場合もある。

【0153】

【実施例】以下、原料化合物の製造例を参考例として挙げ、本発明で使用する化合物の製造例を実施例として挙げ、更に本発明で使用する化合物の薬理試験結果及び製剤例を示す。

【0154】参考例1

2-ベンジリデンヒドラゾノ-1-メトキシカルボニルメチルイミダゾリジン-4-オンの製造  
2.30gの金属ナトリウムを150mlのメタノールに溶解して調製したナトリウムメトキシドのメタノール溶液に、ベンジリデンアミノグアニジン5.70gを加え、室温下に1時間攪拌した後、イミノニアセチックアシドジエチルエステル1.35gを加え、17時間加熱迴流した。反応混合物を冷却後、水とクロロホルムを加えて、分配し、水層を更に3回クロロホルムで抽出した。有機層と抽出液を合せて、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにチャージし、クロロホルム-酢酸エチル=1:2(v/v)混合溶媒により溶出し、7-エトキシカルボニルメチル-1,4,5,7-テトラазビシクロ[4.3.0]ノナン-5-エン-3,8-ジオンを得た。

【0155】m.p. 149~153°C

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 3.77 (s, 3H), 4.01 (s, 2H), 4.23 (s, 2H), 7.32~7.68 (m, 5H), 8.26 (s, 1H).

【0156】参考例2

2-ベンジリデンヒドラゾノ-3-エトキシカルボニルメチル-1-メトキシカルボニルメチルイミダゾリジン-4-オンの製造  
6.0%水素化ナトリウム9.6mgをジメチルホルムアミド20mlに氷冷下に懸濁させ、これに参考例1で得られた2-ベンジリデンヒドラゾノ-1-メトキシカルボニルメチルイミダゾリジン-4-オン25.4mgを徐々

特開平7-133264

46

に滴下し、80°Cで1時間攪拌した。反応混合物を冷却後、水とクロロホルムを加えて分配し、水層を更にクロロホルムで3回抽出した。有機層と抽出液を合せて、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し、残渣をクロロホルム-二ヘキサンより再結晶して、2-ベンジリデンヒドラゾノ-3-エトキシカルボニルメチル-1-メトキシカルボニルメチルイミダゾリジン-4-オン3.20mgを得た。

【0157】NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1.29 (t, J=7.0Hz, 3H), 3.71 (s, 3H), 4.17 (q, J=5.9Hz, 2H), 4.14 (s, 2H), 4.41 (s, 2H), 4.71 (s, 2H), 7.25~7.60 (m, 5H), 8.13 (s, 1H)。

【0158】参考例3

7-エトキシカルボニルメチル-1,4,5,7-テトラазビシクロ[4.3.0]ノナン-5-エン-3,8-ジオンの製造

参考例2で得られた2-ベンジリデンヒドラゾノ-3-エトキシカルボニルメチル-1-メトキシカルボニルメチルイミダゾリジン-4-オン23.0mgに、0.5N塩酸10mlを加え、水蒸気蒸留を40分間行なった。反応混合物を冷却後、減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにチャージし、クロロホルム-酢酸エチル=1:2(v/v)混合溶媒により溶出し、7-エトキシカルボニルメチル-1,4,5,7-テトラazビシクロ[4.3.0]ノナン-5-エン-3,8-ジオン6.0mgを得た。

【0159】m.p. 188~193°C

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1.20 (t, J=6.81Hz, 3H), 3.98 (s, 2H), 4.04 (q, J=6.91Hz, 2H), 4.20 (s, 2H), 10.24 (s, 1H)。

【0160】実施例1

5-(4-ベンジルオキシベンジル)-2-イソプロピリデンヒドラゾノイミダゾリジン-4-オンの製造  
メタノール60mlに金属ナトリウム1.69gを溶かして調製したナトリウムメトキシドのメタノール溶液に、イソプロピリデンアミノグアニジン硫酸塩3.00gを加え、室温下に1時間攪拌した後、O-ベンジル-L-チロシンメチルエチル塩酸塩11.83gを加えて、6時間加熱迴流した。室温に戻し、不溶物を滤去して、滤液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液: クロロホルム)で精製し、更にエタノールから再結晶して、白色結晶の上記目的化合物2.15gを得た。

【0161】m.p. 172~173°C

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1.82, 1.92 (s, s, 6H), 2.83~3.0 (m, 2H), 4.15~4.30 (m, 1H), 5.04 (s, 2

(25)

特開平7-133264

47

48

H), 6. 90 (d, 2H), 7. 10 (d, 2H), 7. 25-7. 50 (m, 5H)。

## 【0162】実施例2

2-イソプロピリデンヒドラゾノ-5-メチルイミダゾリジン-4-オンの製造

O-ベンジル-レ-チロシンメチルエステル塩酸塩の代りに、L-アラニンエチルエステル塩酸塩を用い、実施例1と同様にして上記目的化合物を得た。

## 【0163】m. p. 126-128°C

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1. 22 (d, 3 H, J=6. 8 Hz), 1. 89, 1. 94 (s, s, 6H), 3. 96 (q, 1H, J=6. 8 Hz), 7. 51 (s, 1H), 10. 42 (br s, 1H)。

## 【0164】実施例3

5-ベンジル-2-イソプロピリデンヒドラゾノイミダゾリジン-4-オンの製造

O-ベンジル-レ-チロシンメチルエステル塩酸塩の代りにL-フェニルアラニンエチルエステル塩酸塩を用い、実施例1と同様にして、上記目的化合物を得た。

## 【0165】m. p. 148-149°C

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1. 84, 1. 93 (s, s, 6H), 2. 8-3. 1 (m, 2H), 4. 13-4. 38 (m, 1H), 7. 26 (s, 5H)。

## 【0166】実施例4

5-(4-ヒドロキシベンジル)-2-イソプロピリデンヒドラゾノイミダゾリジン-4-オンの製造

O-ベンジル-レ-チロシンメチルエステル塩酸塩の代りに、L-チロシンエチルエステル塩酸塩を用い、実施例1と同様にして、上記目的化合物を得た。

## 【0167】m. p. 218-219°C

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1. 85, 1. 93 (s, s, 6H), 2. 7-3. 0 (m, 2H), 4. 08-4. 38 (m, 1H), 6. 68 (d, 2H), 7. 01 (d, 2H), 7. 31 (s, 1H), 9. 38 (br s, 1H)。

## 【0168】実施例5

5-(4-(2, 6-ジクロルベンジルオキシ)ベンジル)-2-イソプロピリデンヒドラゾノイミダゾリジン-4-オンの製造

O-ベンジル-レ-チロシンメチルエステル塩酸塩の代りに、O-2, 6-ジクロルベンジル-レ-チロシンエチルエステル塩酸塩を用い、実施例1と同様にして上記目的化合物を得た。

【0169】NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1. 99 (s, 3H), 2. 05 (s, 3H), 2. 75 (d d, 1H, J=9. 57, 14. 19 Hz), 3. 27 (dd, 1H, J=3. 30, 13. 85 Hz), 4. 17 (dd, 1H, J=3. 63, 9. 56 Hz), 5. 26 (d, 2H), 6. 98-7. 38 (m, 7

H).

## 【0170】実施例6

5-[4-(4-クロルベンジルオキシ)ベンジル]-2-イソプロピリデンヒドラゾノイミダゾリジン-4-オンの製造

O-ベンジル-レ-チロシンメチルエステル塩酸塩の代りに、O-4-クロルベンジル-レ-チロシンエチルエステル塩酸塩を用い、実施例1と同様にして上記目的化合物を得た。

【0171】NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1. 82, 1. 92 (s, 6H), 2. 85 (dd, 1 H, J<sub>gem</sub>=13. 86 Hz, J=4. 62 Hz), 2. 95 (dd, 1H, J=4. 95 Hz), 4. 20 (dd, 1H), 5. 04 (s, 2H), 6. 86-7. 13 (m, 4H), 7. 39-7. 49 (m, 5 H), 10. 50 (br s, 1H)。

## 【0172】実施例7

5-(4-ヒドロキシフェニル)-2-イソプロピリデンヒドラゾノイミダゾリジン-4-オンの製造

20 O-ベンジル-レ-チロシンメチルエステル塩酸塩の代りに、D-フェニルグリシンエチルエステル塩酸塩を用い、実施例1と同様にして上記目的化合物を得た。

【0173】NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1. 92, 1. 94 (s, 6H), 4. 85 (s, 1 H), 6. 69-7. 17 (m, 4H), 7. 98 (s, 1H), 9. 57 (br s, 1H)。

## 【0174】実施例8

2-イソプロピリデンヒドラゾノ-5-(4-フェニルオベンジル)イミダゾリジン-4-オンの製造

30 O-ベンジル-レ-チロシンメチルエステル塩酸塩の代りに、4-フェニルオフェニルアラニンエチルエステル塩酸塩を用い、実施例1と同様にして上記目的化合物を得た。

【0175】NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1. 99, 2. 12 (s, 6H), 3. 09 (m, 2 H), 4. 66 (m, 1H), 7. 20-7. 37 (m, 9H)。

## 【0176】実施例9

5-(N-(4-エトキカルボニルフェニル)カルバモイルメチル)-2-イソプロピリデンヒドラゾノチアゾリジン-4-オンの製造

特公昭46-15936号公報に記載された方法に従い、合成した5-カルボキシメチル-2-イソプロピリデンヒドラゾノチアゾリジン-4-オン0. 37g及び4-アミノ安息香酸エチルエステル0. 26gのN, N-ジメチルホルムアミド10ml溶液に、1-ヒドロキシベントリアルゴール塩酸塩0. 27g、次いで1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩0. 34gを加えて、室温下、16時間攪拌した。反応液を2N塩酸100ml-酢酸エチル100ml

(26)

49

Iの混液に投入した。分離する有機層を取り、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液: 塩化メチレン: メタノール=9: 1)で精製して、上記目的化合物O. 37 gを得た。

【0177】NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1. 31(t, 3H, J=7. 26Hz), 1. 93(s, 3H), 1. 95(s, 3H), 2. 93(dd, 1H, J=9. 23, 16. 82Hz), 3. 20(d, d, 1H, J=3. 96, 16. 5Hz), 4. 24-4. 36(m, 3H), 7. 69(d, 2H, J=8. 90Hz), 7. 92(d, 2H, J=8. 91Hz), 10. 46(s, 1H), 11. 71(brs, 1H)。

## 【0178】実施例10

2-イソプロピリデンヒドラゾノ-5-(N-プロピルカルバモイルメチル)チアゾリジン-4-オンの製造  
4-アミノ安息香酸エチルエステルの代りに、プロピルアミンを用い、実施例9と同様にして上記目的化合物を得た。

【0179】NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 0. 83(t, 3H, J=7. 26Hz), 1. 36-1. 44(m, 2H), 1. 94(brs, 6H), 2. 56(dd, 1H, J=10. 23, 16. 17Hz), 2. 86-3. 05(m, 3H), 4. 21(dd, 1H, J=3. 63, 9. 9Hz), 7. 99(t, 1H, J=5. 61Hz), 11. 59(brs, 1H)。

## 【0180】実施例11

2-イソプロピリデンヒドラゾノ-5-(N-(2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-3-イル)カルバモイルメチル)チアゾリジン-4-オンの製造  
4-アミノ安息香酸エチルエステルの代りに、3-アミノ-3, 4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オニンを用い、実施例9と同様にして上記目的化合物を得た。

【0181】NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1. 95(s, 3H), 1. 94(s, 3H), 2. 51-3. 32(m, 4H), 4. 23-4. 27(m, 1H), 4. 41-4. 51(m, 1H), 6. 86-7. 22(m, 4H), 8. 43(m, 1H), 10. 34(d, 1H, J=2. 31Hz), 11. 66(brs, 1H)。

## 【0182】実施例12

5-(N-シクロヘキシルカルバモイルメチル)-2-イソプロピリデンヒドラゾノチアゾリジン-4-オンの製造  
4-アミノ安息香酸エチルエステルの代りに、シクロヘキシリアミンを用いて実施例9と同様にして上記目的化

特開平7-133264

50

合物を得た。

【0183】NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1. 10-1. 74(m, 10H), 1. 94(s, 6H), 2. 53(dd, 1H), 2. 87(dd, 1H, J<sub>gem</sub>=16. 17Hz, J=3. 96Hz), 3. 49(m, 1H), 4. 20(dd, 1H, J=10. 06Hz), 7. 90(d, 1H, J=7. 92Hz), 11. 62(brs, 1H)。

## 【0184】実施例13

5-(N-エトキカルボニルメチルカルバモイルメチル)-2-イソプロピリデンヒドラゾノチアゾリジン-4-オンの製造  
4-アミノ安息香酸エチルエステルの代りに、グリシンエチルエステルを用い、実施例9と同様にして上記目的化合物を得た。

【0185】NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1. 20(t, 3H), 1. 94(s, 6H), 2. 68(dd, 1H, J<sub>gem</sub>=16. 49Hz, J=6. 2Hz), 2. 97(dd, 1H, J=3. 63Hz), 3. 83(dd, 2H), 4. 09(q, 2H), 4. 21(dd, 1H), 8. 50(t, 1H, J=5. 94Hz), 11. 66(s, 1H)。

## 【0186】実施例14

5-(N-(4-カルボキシフェニル)カルバモイルメチル)-2-イソプロピリデンヒドラゾノチアゾリジン-4-オンの製造

実施例9で製造した5-(N-(4-エトキカルボニルフェニル)カルバモイルメチル)-2-イソプロピリデンヒドラゾノチアゾリジン-4-オン2. 73gをジオキサン30mlに溶かし、2N水酸化ナトリウム6. 46mlを加えて、50℃に加热した。1時間後、溶媒を留去した。残渣を水100mlに溶かし、2N塩酸でpH2に調整した。生成した結晶を滤取して上記目的化合物を2. 02g得た。

【0187】NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1. 94(s, 3H), 1. 95(s, 3H), 2. 92(dd, 1H, J=9. 23, 16. 82Hz), 3. 19(dd, 1H, J=3. 96, 16. 83Hz), 4. 34(dd, 1H, J=4. 04, 9. 23Hz), 7. 67(d, 2H, J=8. 90Hz), 7. 89(d, 2H, J=8. 58Hz), 10. 43(s, 1H)。

## 【0188】実施例15

5-カルボキシメチル-3-エトキカルボニルメチル-2-イソプロピリデンヒドラゾノチアゾリジン-4-オンの製造

5-カルボキシメチル-2-イソプロピリデンヒドラゾノチアゾリジン-4-オン1. 15gをジメチルホルムアミド30mlに溶かし、冰冷下、60%水素化ナトリウム0. 24gを少量ずつ加えた。30分後、クロロ酢

(27)

特開平7-133264

51

酸エチル0.74gを加えて室温下、15時間攪拌した。反応液を氷水200mLに投入し、酢酸エチル200mLで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液:ヘキサン:酢酸エチル=1:1)で精製して上記目的化合物を0.36g得た。

【0189】NMR(CDCI<sub>3</sub>) δ ppm: 1.29(t, 3H, J=6.92Hz), 2.02(s, 3H), 2.04(s, 3H), 2.97(dd, 1H, J=9.9, 17.48Hz), 3.35(dd, 1H, J=3.63, 17.82Hz), 4.23(q, 2H, J=7.26Hz), 4.31(dd, 1H, J=3.63, 9.9Hz), 4.66(s, 2H)。

【0190】実施例16

2-イソプロピリデンヒドラジノ-3-フェニルチアゾリジン-4-オーンの製造

アセトン-4-フェニル-3-チオセミカルバゾン0.19gをエタノール7mLに溶かし、クロル酢酸エチル0.13g、次いで酢酸ナトリウム0.09gを加え、15時間加熱還流した。放冷後析出した結晶を濾取して、白色の上記目的化合物を0.13g得た。

【0191】NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1.74(s, 3H), 1.93(s, 3H), 4.03(s, 2H), 7.32-7.53(m, 5H)。

【0192】実施例17

2-イソプロピリデンヒドラジノ-4-メチルチアゾールの製造

アセトン-4-チオセミカルバゾン0.79gをエタノール20mLに溶かし、クロルアセトン0.69g及び酢酸ナトリウム0.59gを加えて3時間加熱還流した。放冷後、不溶物を撹き去り、濁液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液:塩化メチレン:メタノール=10:1)で精製して上記目的化合物を0.18g得た。

【0193】NMR(CDCI<sub>3</sub>) δ ppm: 1.91(s, 3H), 2.04(s, 3H), 2.23(s, 3H), 6.13(s, 1H)。

【0194】実施例18

2-イソプロピリデンヒドラジノ-4-フェニルチアゾールの製造

クロルアセトンの代りに2-ブロムアセトフェノンを用い、実施例17と同様にして上記目的化合物を得た。

【0195】NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1.94(s, 3H), 1.96(s, 3H), 7.21(s, 1H), 7.25-7.42(m, 3H), 7.84-7.87(m, 2H), 10.95(brs, 1H)。

【0196】実施例19

4-(4-クロルフェニル)-2-イソプロピリデンヒドラジノチアゾールの製造

クロルアセトンの代りに、2-ブロム-4'-クロルアセトフェノンを用い、実施例17と同様にして上記目的化合物を得た。

【0197】NMR(CDCI<sub>3</sub>) δ ppm: 1.76(s, 3H), 2.01(s, 3H), 6.81(s, 1H), 7.30-7.36(m, 2H), 7.66-7.73(m, 2H), 8.99(brs, 1H)。

【0198】実施例20

2-イソプロピリデンヒドラジノ-4-(4-フェニルチオフェニル)チアゾールの製造

クロルアセトンの代りに2-ブロム-4'-フェニルチオアセトフェノンを用い、実施例17と同様にして上記目的化合物を得た。

【0199】NMR(CDCI<sub>3</sub>) δ ppm: 1.83(s, 3H), 2.03(s, 3H), 6.83(s, 1H), 7.22-7.36(m, 7H), 7.68-7.72(m, 2H), 8.67(brs, 1H)。

【0200】実施例21

4-(3,4-ジヒドロキシフェニル)-2-イソプロピリデンヒドラジノチアゾールの製造

クロルアセトンの代りに2-クロル-3',4'-ジヒドロキシアセトフェノンを用い、実施例17と同様にして上記目的化合物を得た。

【0201】NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1.92(s, 3H), 1.94(s, 3H), 6.73(d, 1H, J=8.25Hz), 6.85(s, 1H), 7.12(d, 1H, J=7.82Hz), 7.23(s, 1H), 10.52(brs, 1H)。

【0202】実施例22

4-(4-(4-クロルベンジルオキシ)フェニル)-2-イソプロピリデンヒドラジノチアゾールの製造

クロルアセトンの代りに4-(4-クロルベンジルオキシ)フェナシルプロミドを用い、実施例17と同様にして上記目的化合物を得た。

【0203】NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1.89(s, 3H), 1.93(s, 3H), 5.12(s, 2H), 6.99-7.05(m, 3H), 7.43-7.58(m, 4H), 7.75-7.89(m, 2H), 10.58(s, 1H)。

【0204】実施例23

2-イソプロピリデンヒドラジノ-4,5,6,7-テトラヒドロベンゾチアゾールの製造

クロルアセトンの代りに2-クロルシクロヘキサンを用い、実施例17と同様にして上記目的化合物を得た。

【0205】NMR(CDCI<sub>3</sub>) δ ppm: 1.73-1.84(m, 4H), 1.87(s, 3H), 2.02(s, 3H), 2.53-2.61(m, 4H)。

【0206】実施例24

3-ベンジル-5-(4-ヒドロキシベンジル)-2-イソプロピリデンヒドラジノイミダゾリジン-4-オーン

(28)

53

特開平7-133264

54

## の製造

実施例4で製造した5-(4-ヒドロキシベンジル)-2-イソプロピデンヒドラゾノイミダゾリジン-4-オン0.26gをN,N-ジメチルホルムアミド5mlに溶かし、ベンジルプロミド0.18g及び炭酸カリウム0.07gを加えて、80°C油浴中で8時間加熱した。反応液を氷水50mlに投入し、酢酸エチル100mlで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液：クロロホルム：メタノール=10:1)で精製して上記目的化合物を得た。

[0207] NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1. 95 (s, 3H), 1. 96 (s, 3H), 2. 77 (d, 1H, J = 7. 92Hz, 13. 86Hz), 3. 12 (dd, 1H, J = 3. 96Hz, 14. 18Hz), 4. 23 (dd, 1H, J = 3. 63Hz, 7. 92Hz), 4. 70 (d, 2H, J = 2. 64Hz), 6. 61-6. 64 (m, 2H), 6. 96-6. 99 (m, 2H), 7. 22-7. 28 (m, 5H)。

## [0208] 実施例25

5-(4-ヒドロキシベンジル)-2-イソプロピデンヒドラゾノ-3-(4-メトキシベンジル)イミダゾリジン-4-オンの製造  
ベンジルプロミドの代わりに、パラメトキシベンジルクロリドを用い、実施例24と同様にして上記目的化合物を得た。

[0209] NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1. 96 (s, 3H), 1. 99 (s, 3H), 2. 75 (dd, 1H, J = 7. 92Hz, 13. 86Hz), 3. 09 (dd, 1H, J = 3. 95Hz, 14. 18Hz), 4. 21 (dd, 1H, J = 3. 63Hz, 7. 92Hz), 4. 61 (d, 2H, J = 2. 97Hz), 6. 59 (d, 2H, J = 8. 58Hz), 6. 79 (d, 2H, J = 8. 57Hz), 6. 95 (d, 2H, J = 8. 25Hz), 7. 23 (d, 2H, J = 8. 57Hz)。

## [0210] 実施例26

5-(4-ベンジルオキシベンジル)-2-イソプロピデンヒドラゾノイミダゾリジン-4-オンの製造  
3-(4-ベンジルオキシフェニル)-2-クロルプロピオン酸エチルエステル1.28gをエタノール20mlに溶かし、アセトンチオセミカルバゾン0.63g及び酢酸ナトリウム0.40gを加えて、20時間加熱還流した。反応液を減圧濃縮し、水50mlを加えて酢酸エチル100mlで抽出した。抽出液を無水硫酸ナトリウム上で乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液：ヘキサン：酢酸エチル=1:1)で精製して上記目的化合物を得た。

得た。

[0211] NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1. 99 (s, 3H), 2. 02 (s, 3H), 2. 94 (d, 1H, J = 10. 23, 14. 19Hz), 3. 48 (dd, 1H, J = 3. 63, 14. 19Hz), 4. 21 (dd, 1H, J = 3. 63, 10. 23Hz), 5. 04 (s, 2H), 6. 90-7. 41 (m, 9H)。

## [0212] 実施例27

2-イソプロピデンヒドラゾノ-5-(4-メチルオキシベンジル)チアゾリジン-4-オンの製造  
3-(4-ベンジルオキシフェニル)-2-クロルプロピオン酸エチルエステルの代りに、2-クロル-3-(4-メチルチオフェニル)プロピオン酸エチルエステルを用い、実施例26と同様にして上記目的化合物を得た。

[0213] NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1. 99 (s, 3H), 2. 02 (s, 3H), 2. 47 (s, 3H), 2. 95 (dd, 1H, J = 10. 23, 1. 4. 19Hz), 3. 49 (dd, 1H, J = 3. 96, 10. 23Hz), 4. 22 (dd, 1H, J = 3. 63, 10. 23Hz), 10. 04 (br s, 1H), 7. 15-7. 21 (m, 4H)。

## [0214] 実施例28

9-ベンジルオキシメチル-1, 4, 5, 7-テトラアザビシクロ-[4, 3, 0]ノナン-5-エン-3, 8-ジオンの製造

参考例3と同様にして得られた原料1, 4, 5, 7-テトラアザビシクロ-[4, 3, 0]ノナン-5-エン-3, 8-ジオン0.21gをテトラヒドロフラン4mlへキサメチルホスホリックトリアミド1mlの混液に懸濁し、ドライアイス-アセトン浴中で冷却下、1. 6Mブチリチウムのヘキサン溶液2. 86mlを滴下して、同温度で2時間攪拌した。この反応液にベンジルクロルメチルエーテル0.28mlのヘキサメチルホスホリックトリアミド1ml溶液を滴下し、-30~-40°Cに冷却下、1時間、さらに冰冷下、90分間攪拌した。反応液に1N塩酸20mlを加え、酢酸エチル80mlで抽出し、抽出液を無水硫酸ナトリウム上で乾燥後、減圧濃縮した。残渣を分取用シリカゲル薄層クロマ

トグラフィー(展開液：クロロホルム：メタノール=1:0:1)で精製して上記目的化合物を得た。

[0215] NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 3. 65-3. 80 (m, 4H), 4. 07-4. 08 (m, 1H), 4. 52 (s, 2H), 7. 23-7. 39 (m, 5H), 10. 15 (d, 1H), 11. 13 (br s, 1H)。

## [0216] 実施例29

2-イソプロピデンヒドラゾノ-5-(4-ニトロベンジル)イミダゾリジン-4-オンの製造

(29)

特開平7-133264

55

56

O-ベンジル-レーチロシンメチルエステル塩酸塩の代りに、4-ニトロフェニルアラニンエチルエステル塩酸塩を用い、実施例1と同様にして上記目的化合物を得た。

【0217】NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm : 1.82, 1.92 (s, s, 6H), 3.06 (dd, 1H, J<sub>gem</sub>=13.70, J=4.83Hz), 3.154 (dd, 1H), 4.32 (t, 1H), 7.48 (d, 2H), 8.14 (d, 2H), 7.63 (brs, 1H), 10.62 (brs, 1H)。

【0218】実施例30

5-(4-(シクロヘキシルメチルオキシ)ベンジル)-2-イソプロピリデンヒドラゾノイミダゾリジン-4-オンの製造

O-ベンジル-レーチロシンメチルエステル塩酸塩の代りに、O-シクロヘキシルメチル-レーチロシンエチルエステル塩酸塩を用い、実施例1と同様にして上記目的化合物を得た。

【0219】NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm : 2.83 (dd, 1H, J<sub>gem</sub>=14.02Hz, J=4.78Hz), 2.93 (dd, 1H), 3.71 (d, 2H, J=5.94Hz), 4.18 (t, 1H), 6.78 (d, 2H), 7.08 (d, 2H), 7.39 (brs, 1H), 10.50 (brs, 1H)。

【0220】実施例31

5-(4-ベンジルベンジル)-2-イソプロピリデンヒドラゾノイミダゾリジン-4-オンの製造

O-ベンジル-レーチロシンメチルエステル塩酸塩の代りに、4-ベンジルフェニルアラニンエチルエステル塩酸塩を用い、実施例1と同様にして上記目的化合物を得た。

【0221】NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm : 1.99, 2.13 (2s, 6H), 3.03 (m, 2H), 3.83 (dd, 2H), 4.65 (t, 1H), 6.99-7.30 (m, 10H), 12.15 (brs, 1H)。

【0222】実施例32

5-(4-(4-クロルベンゾイルアミノ)ベンジル)-2-イソプロピリデンヒドラゾノイミダゾリジン-4-オンの製造

実施例29で製造した2-イソプロピリデンヒドラゾノ-5-(4-ニトロベンジル)イミダゾリジン-4-オン200mgをエタノール40ml中、10%バラシウム炭素200mg存在下、パールの装置を用いて、室温、3kg/cm<sup>2</sup>で接触還元した。3時間後、触媒を濾去し、溶媒を減圧留去した。残渣をクロロホルム10mlに溶かし、トリエチルアミン0.1mlを加え、冰冷下、4-クロルベンゾイルクロリド0.1mlを滴下した。室温で2時間攪拌した後、1%塩酸、ついで飽和食

塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥して、溶媒を減圧留去した。残渣を分取用薄層クロマトグラフィー(展開液:クロロホルム:メタノール=8:2)にて精製して上記目的化合物を50mg得た。

【0223】NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm : 1.82, 1.92 (s, s, 6H), 2.93, 2.98 (dd, dd, 2H), 4.23 (m, 1H), 7.15-7.98 (m, 4H), 7.53-7.64 (m, 4H), 10.24 (brs, 1H)。

10 【0224】実施例33

2-イソプロピリデンヒドラゾノ-5-(N-フェニルカルバモイルメチル)チアゾリジン-4-オンの製造  
4-アミノ安息香酸エチルエステルの代りに、アニリンを用い、実施例9と同様にして上記目的化合物を得た。

【0225】NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 1.93, 1.95 (2s, 6H), 2.87 (dd, 1H, J<sub>gem</sub>=16.5Hz, J=9.57Hz), 3.16 (dd, 1H, J=3.95Hz), 4.33 (dd, 1H), 7.0-7.6 (m, 5H), 10.11 (brs, 1H), 11.70 (brs, 1H)。

【0226】実施例34

5-(N-イソプロピルカルバモイルメチル)-2-イソプロピリデンヒドラゾノチアゾリジン-4-オンの製造

4-アミノ安息香酸エチルエステルの代わりに、イソプロピルアミンを用いて、実施例9と同様にして上記目的化合物を得た。

【0227】NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm : 1.03, 1.05 (2s, 6H), 1.94 (s, 6H), 2.86 (dd, 1H, J<sub>gem</sub>=16.2Hz, J=3.63Hz), 3.15 (dd, 1H), 3.81 (m, 1H), 4.20 (dd, 1H, J=9.9Hz), 7.90 (d, 1H), 11.64 (s, 1H)。

【0228】実施例35

5-(N-ベンジルカルバモイルメチル)-2-イソプロピリデンヒドラゾノチアゾリジン-4-オンの製造

4-アミノ安息香酸エチルエステルの代りに、ベンジルアミンを用い、実施例9と同様にして上記目的化合物を得た。

【0229】NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm : 1.94, 1.95 (2s, 6H), 2.67 (dd, 1H, J<sub>gem</sub>=16.2Hz, J=9.6Hz), 2.97 (dd, 1H, J=4.0Hz), 4.25 (m, 3H), 7.27 (m, 5H), 8.54 (t, 1H, J=5.9Hz), 11.65 (brs, 1H)。

【0230】実施例36

5-(4-(4-クロルフェニルチオ)ベンジル)-2-イソプロピリデンヒドラゾノチアゾリジン-4-オンの製造

(30)

特開平7-133264

57

2-クロル-3-[4-(4-クロルフェニルチオ)フェニル]プロピオン酸メチル 0.68 g, アセトンチオセミカルバゾン 0.32 g, 酢酸ナトリウム 0.20 g 及びエタノール 20 ml の混合物を 24 時間加熱回流した。放冷後、不溶物を濾去し溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液:ヘキサン:酢酸エチル = 2:1)で精製して上記目的化合物を得た。

[0231] NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1.99 (s, 3H), 2.07 (s, 3H), 3.00 (d, d, 1H, J = 10.23, 14.19 Hz), 3.52 (dd, 1H, J = 3.63, 14.19 Hz), 4.22 (dd, 1H, J = 3.63, 10.23 Hz), 7.18-7.35 (m, 4H)。

[0232] 実施例 37

2-イソプロピリデンヒドラゾノ-5-[N-(2-メトキシカルボニル-4-メチルフェニル)カルバモイルメチル]チアゾリジン-4-オンの製造  
4-アミノ安息香酸エチルエステルの代わりに、2-アミノ-5-メチル安息香酸メチルエステルを用い、実施例 9 と同様にして上記目的化合物を得た。

[0233] NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1.93, 1.94 (2s, 6H), 2.31 (s, 3H), 2.96 (dd, 1H, J<sub>gem</sub> = 16.49 Hz, J = 9.24 Hz), 3.18 (dd, 1H, J = 3.63 Hz), 3.83 (s, 3H), 4.31 (d d, 1H), 7.39-7.96 (m, 3H, フェニル), 10.44 (br s, 1H), 11.70 (br s, 1H)。

[0234] 実施例 38

5-[N-(2-カルボキシ-4-メチルフェニル)カルバモイルメチル]-2-イソプロピリデンヒドラゾノチアゾリジン-4-オンの製造  
実施例 37 で製造した 2-イソプロピリデンヒドラゾノ-5-[N-(2-メトキシカルボニル-4-メチルフェニル)カルバモイルメチル]チアゾリジン-4-オンを出発原料として用い、実施例 14 と同様にして上記目的化合物を得た。

[0235] NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1.93, 1.95 (2s, 6H), 2.30 (s, 3H), 3.00 (dd, 1H, J<sub>gem</sub> = 16.49 Hz, J = 8.91 Hz), 3.19 (dd, 1H, J = 3.96 Hz), 4.32 (dd, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.78 (d, 1H), 8.25 (s, 1H), 11.07 (br s, 1H)。

[0236] 実施例 39

5-(N-カルボキシメチルカルバモイルメチル)-2-イソプロピリデンヒドラゾノチアゾリジン-4-オンの製造  
実施例 13 で得られた 5-(N-エトキシカルボニルメチル)

58

チルカルバモイルメチル)-2-イソプロピリデンヒドラゾノチアゾリジン-4-オンを出発原料として用い、実施例 14 と同様にして上記目的化合物を得た。

[0237] NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1.94 (s, 6H), 2.61 (dd, 2H, J<sub>gem</sub> = 9.90 Hz, J = 3.30 Hz), 4.07 (dd, 1H), 4.20, 4.25 (2dd, 2H), 8.24 (t, 1H)。

[0238] 実施例 40

2-イソプロピリデンヒドラゾノ-5-[N-(4-メチルフェニル)カルバモイルメチル]チアゾリジン-4-オンの製造

4-アミノ安息香酸エチルエステルの代わりに、p-トルイジンを用い、実施例 9 と同様にして上記目的化合物を得た。

[0239] NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1.93, 1.94 (2s, 6H), 2.24 (s, 3H), 2.83 (dd, 1H, J<sub>gem</sub> = 16.49 Hz, J = 9.57 Hz), 3.13 (dd, 1H, J = 3.63 Hz), 4.32 (dd, 1H), 7.09, 7.44 (2d, 4H), 10.00 (br s, 1H), 11.67 (br s, 1H)。

[0240] 実施例 41

2-イソプロピリデンヒドラゾノ-5-[4-(3-ビリジルメトキシ)ベンジル]チアゾリジン-4-オンの製造

3-(4-ベンジルオキシフェニル)-2-クロルプロピオン酸エチルの代わりに、2-クロル-3-[4-(3-ビリジルメトキシ)フェニル]プロピオン酸メチルを用い、実施例 26 と同様にして上記目的化合物を得た。

[0241] NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1.91 (s, 6H), 2.91 (dd, 1H, J = 14.19 Hz, J = 9.57 Hz), 4.46 (dd, 1H, J = 4.29 Hz, J = 9.24 Hz), 5.12 (s, 2H), 6.97 (d, 2H, J = 8.58 Hz), 7.18 (d, 2H, J = 8.58 Hz), 7.40-7.45 (m, 1H), 7.84-7.89 (m, 1H), 8.53-8.56 (m, 1H), 8.66 (d, 1H, J = 1.65 Hz), 11.68 (s, 1H)。

[0242] 実施例 42

2-イソプロピリデンヒドラゾノ-5-[4-(2-フェニルエトキシ)ベンジル]イミダゾリジン-4-オンの製造

O-ベンジル-L-チロシンメチルエステル塩酸塩の代わりに、O-2-フェネチル-L-チロシンメチルエステル塩酸塩を用い、実施例 1 と同様にして上記目的化合物を得た。

[0243] NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1.93

(31)

特開平7-133264

59

(s, 3H), 2. 01 (s, 3H), 2. 72 (d, 1H, J=8. 91Hz, J=14. 19Hz), 3. 05 (t, 2H, J=6. 93Hz), 3. 16 (dd, 1H, J=3. 63Hz, J=14. 19Hz), 4. 10 (dd, 1H, J=7. 26Hz, J=11. 22Hz), 4. 11 (t, 2H, J=6. 93Hz), 6. 81 (d, 2H, J=8. 58Hz), 7. 10 (d, 2H, J=8. 58Hz), 7. 18-7. 32 (m, 5H)。

## 【0244】実施例43

5-(3-インドリルメチル)-2-イソプロピデンヒドラゾノイミダゾリジン-4-オンの製造  
O-ベンジル-L-チロシンメチルエステル塩酸塩の代わりに、L-トリプトファンメチルエステル塩酸塩を用い、実施例1と同様にして上記目的化合物を得た。

【0245】NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1. 80 (s, 3H), 1. 90 (s, 3H), 3. 00-3. 16 (m, 2H), 4. 23 (t, 1H, J=4. 29Hz), 6. 91-7. 06 (m, 2H), 7. 11 (s, 1H), 7. 31 (s, 1H), 7. 29 (d, 1H, J=8. 01Hz), 7. 56 (d, 1H, J=7. 92Hz), 10. 48 (brs, 1H), 10. 82 (brs, 1H)。

## 【0246】実施例44

2-イソプロピデンヒドラゾノ-5-[4-(2-チエニルメトキシ)ベンジル]イミダゾリジン-4-オンの製造  
O-ベンジル-L-チロシンメチルエステル塩酸塩の代わりに、O-2-チエニルメチル-L-チロシンエチルエステルを用い、実施例1と同様にして上記目的化合物を得た。

【0247】NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1. 82, 1. 92 (2s, 6H), 2. 85 (dd, 1H, J<sub>gem</sub>=13. 86Hz, J=4. 62Hz), 2. 95 (dd, 1H, J=4. 95Hz), 4. 19 (t, 1H), 5. 22 (s, 2H), 6. 87-7. 55 (m, 7H), 7. 54 (d, 1H), 10. 52 (brs, 1H)。

## 【0248】実施例45

5-(5-ヒドロキシ-3-インドリルメチル)-2-イソプロピデンヒドラゾノイミダゾリジン-4-オンの製造  
O-ベンジル-L-チロシンメチルエステル塩酸塩の代わりに、DL-5-ヒドロキシトリプトファンエチルエステル塩酸塩を用い、実施例1と同様にして上記目的化合物を得た。

【0249】NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1. 82 (s, 3H), 1. 91 (s, 3H), 2. 93 (dd, 1H, J=5. 27Hz, 14. 84Hz), 3. 04 (dd, 1H, J=4. 62Hz, 14. 85

60

Hz), 4. 19 (t, 1H, J=4. 95Hz), 6. 57 (dd, 1H, J=2. 31Hz, 8. 58Hz), 6. 86 (d, 1H, J=1. 98Hz), 7. 02 (d, 1H, J=2. 31Hz), 7. 09 (d, 1H, J=8. 57Hz), 7. 27 (s, 1H), 8. 58 (brs, 1H), 10. 51 (brs, 1H)。

## 【0250】実施例46

5-(3, 4-ジヒドロキシベンジル)-2-イソプロピデンヒドラゾノイミダゾリジン-4-オンの製造  
O-ベンジル-L-チロシンメチルエステル塩酸塩の代わりに、DL-3-(3, 4-ジヒドロキシフェニル)アラニンエチルエステル塩酸塩を用い、実施例1と同様にして上記目的化合物を得た。

【0251】NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1. 83 (s, 3H), 1. 91 (s, 3H), 2. 71 (dd, 1H, J=4. 95Hz, 13. 86Hz), 2. 83 (dd, 1H, J=4. 95Hz, 13. 85Hz), 4. 12 (t, 1H, J=4. 29Hz), 6. 44 (dd, 1H, J=1. 98Hz, 7. 92Hz), 6. 57-6. 59 (m, 2H), 7. 24 (brs, 1H), 7. 47 (brs, 1H)。

## 【0252】実施例47

5-(N-(3, 4-ジフルオルフェニル)カルバモイルメチル)-2-イソプロピデンヒドラゾノチアゾリジン-4-オンの製造  
4-アミノ安息香酸エチルエステルの代わりに、3, 4-ジフルオルアニリンを用い、実施例9と同様にして上記目的化合物を得た。

【0253】NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1. 94, 1. 95 (2s, 6H), 2. 89 (dd, 1H, J<sub>gem</sub>=16. 50Hz, J=9. 24Hz), 3. 15 (dd, 1H, J=3. 96Hz), 4. 33 (dd, 1H), 7. 23-7. 79 (m, 3H), 10. 37 (brs, 1H), 11. 72 (brs, 1H)。

## 【0254】実施例48

5-(N-(4-ベンジルオキシフェニル)カルバモイルメチル)-2-イソプロピデンヒドラゾノチアゾリジン-4-オンの製造  
4-アミノ安息香酸エチルエステルの代わりに、4-ベンジルオキシアニリンを用い、実施例9と同様にして上記目的化合物を得た。

【0255】NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 2. 08, 2. 09 (2s, 6H), 2. 97 (dd, 1H, J<sub>gem</sub>=16. 50Hz, J=9. 57Hz), 3. 27 (dd, 1H, J=3. 96Hz), 4. 46 (dd, 1H), 5. 21 (s, 2H), 7. 09-7. 63 (m, 9H), 10. 12 (brs, 1H), 11. 82 (brs, 1H)。

(32)

特開平7-133264

61

- 【0256】実施例49  
 5-(N-(4-クロルフェニル)カルバモイルメチル)-2-イソプロピリデンヒドラゾノチアゾリジン-4-オンの製造  
 4-アミノ安息香酸エチルエステルの代わりに、4-クロルアニリンを用い、実施例9と同様にして上記目的化合物を得た。
- 【0257】NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm : 1.93, 1.94 (2s, 6H), 2.87 (dd, 1H, J<sub>gem</sub>=16.50Hz, J=9.57Hz), 3.15 (dd, 1H, J=3.95Hz), 4.32 (dd, 1H), 7.36, 7.58 (2d, 4H), 10.25 (brs, 1H), 11.69 (brs, 1H)。
- 【0258】実施例50  
 2-イソプロピリデンヒドラゾノ-5-(N-(4-メトキシフェニル)カルバモイルメチル)チアゾリジン-4-オンの製造  
 4-アミノ安息香酸エチルエステルの代わりに、p-アニシンを用い、実施例9と同様にして上記目的化合物を得た。
- 【0259】NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm : 1.93, 1.94 (2s, 6H), 2.82 (dd, 1H, J<sub>gem</sub>=16.16Hz, J=9.57Hz), 3.11 (dd, 1H, J=3.96Hz), 3.72 (s, 3H), 4.31 (dd, 1H), 6.87, 7.86 (2d, 4H), 9.97 (brs, 1H), 11.69 (brs, 1H)。
- 【0260】実施例51  
 2-イソプロピリデンヒドラゾノ-5-(N-(4-メチルチオフェニル)カルバモイルメチル)チアゾリジン-4-オンの製造  
 4-アミノ安息香酸エチルエステルの代わりに、4-メチルチオアニリンを用い、実施例9と同様にして、上記目的化合物を得た。
- 【0261】NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm : 1.93, 1.95 (2s, 6H), 2.44 (s, 3H), 2.85 (dd, 1H, J<sub>gem</sub>=16.49Hz, J=9.24Hz), 3.14 (dd, 1H, J=3.95Hz), 4.31 (dd, 1H), 7.22 (d, 2H), 7.52 (d, 2H), 10.11 (brs, 1H), 11.68 (brs, 1H)。
- 【0262】実施例52  
 5-(N-(4-ブロムフェニル)カルバモイルメチル)-2-イソプロピリデンヒドラゾノチアゾリジン-4-オンの製造  
 4-アミノ安息香酸エチルエステルの代わりに、4-ブロムアニリンを用い、実施例9と同様にして上記目的化合物を得た。
- 【0263】NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm : 1.

62

9.3, 1.94 (2s, 6H), 2.87 (dd, 1H, J<sub>gem</sub>=16.50Hz, J=9.24Hz), 3.15 (dd, 1H, J=3.95Hz), 4.33 (m, 1H), 7.46-7.56 (m, 4H), 10.25 (brs, 1H), 11.69 (brs, 1H)。

【0264】実施例53

2-イソプロピリデンヒドラゾノ-5-(N-(3,4-メトトリクロルフェニル)カルバモイルメチル)チアゾリジン-4-オンの製造  
 4-アミノ安息香酸エチルエステルの代わりに、3,4-メトトリクロルアニリンを用い、実施例9と同様にして上記目的化合物を得た。

【0265】NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm : 1.94, 1.95 (2s, 6H), 2.94 (dd, 1H, J<sub>gem</sub>=16.83Hz, J=8.90Hz), 3.16 (dd, 1H, J=3.96Hz), 4.33 (dd, 1H), 7.82 (s, 2H), 10.54 (brs, 1H), 11.71 (brs, 1H)。

【0266】実施例54

2-イソプロピリデンヒドラゾノ-5-(N-(3,4-メチレンジオキシフェニル)カルバモイルメチル)チアゾリジン-4-オンの製造  
 4-アミノ安息香酸エチルエステルの代わりに、3,4-メチレンジオキシアニリンを用い、実施例9と同様にして上記目的化合物を得た。

【0267】NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm : 1.94, 1.95 (2s, 6H), 2.83 (dd, 1H, J<sub>gem</sub>=16.33Hz, J=9.40Hz), 3.12 (dd, 1H, J=3.80Hz), 4.31 (dd, 1H), 5.97 (s, 2H), 6.82-6.97 (m, 3H), 7.28 (s, 1H), 10.17 (s, 1H)。

【0268】実施例55

2-イソプロピリデンヒドラゾノ-5-(N-(1-ナフチル)カルバモイルメチル)チアゾリジン-4-オンの製造  
 4-アミノ安息香酸エチルエステルの代わりに、1-ナフチルアミンを用い、実施例9と同様にして上記目的化合物を得た。

【0269】NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm : 1.95 (s, 6H), 3.03 (dd, 1H, J<sub>gem</sub>=16.17Hz, J=9.57Hz), 4.39 (dd, 1H, J=3.63Hz), 7.46-8.12 (m, 7H), 10.10 (brs, 1H), 11.71 (brs, 1H)。

【0270】実施例56

5-(N-(3,5-ジクロルフェニル)カルバモイルメチル)-2-イソプロピリデンヒドラゾノチアゾリジン-4-オンの製造

(33)

63  
4-アミノ安息香酸エチルエステルの代わりに、3, 5-ジクロルアニリンを用い、実施例9と同様にして上記目的化合物を得た。

【0271】NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1. 94, 1. 95 (2s, 6H), 2. 92 (dd, 1H, J<sub>gem</sub>=16. 82Hz, J=8. 91Hz), 3. 16 (dd, 1H, J=3. 96Hz), 4. 33 (dd, 1H), 7. 28 (t, 1H), 7. 61 (s, 1H), 7. 62 (s, 1H), 10. 47 (s, 1H), 11. 72 (brs, 1H)。

【0272】実施例57

2-イソプロピリデンヒドラゾノ-5-(N-メチル-N-フェニルカルバモイルメチル)チアゾリジン-4-オンの製造

4-アミノ安息香酸エチルエステルの代わりに、N-メチルアニリンを用い、実施例9と同様にして上記目的化合物を得た。

【0273】NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1. 98, 2. 02 (2s, 6H), 2. 55 (dd, 1H, J<sub>gem</sub>=17. 16Hz, J=10. 56Hz), 2. 99 (dd, 1H, J=3. 30Hz), 3. 29 (s, 3H), 4. 29 (dd, 1H), 7. 16-7. 45 (m, 5H)。

【0274】実施例58

2-イソプロピリデンヒドラゾノ-5-(N-(3-ビリジルメチル)カルバモイルメチル)チアゾリジン-4-オンの製造

4-アミノ安息香酸エチルエステルの代わりに、3-アミノメチルビリジンを用い、実施例9と同様にして上記目的化合物を得た。

【0275】NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1. 94 (2s, 6H), 2. 68 (dd, 1H, J<sub>gem</sub>=16. 17Hz, J=9. 57Hz), 2. 98 (dd, 1H, J=3. 96Hz), 4. 26 (dd, 1H), 4. 31 (d, 2H, J=5. 94Hz), 7. 32-8. 48 (m, 4H), 8. 61 (t, 1H), 11. 66 (brs, 1H)。

【0276】実施例59

2-イソプロピリデンヒドラゾノ-5-(N-(3-イミダゾール-1-イル)プロビルカルバモイルメチル)チアゾリジン-4-オンの製造

4-アミノ安息香酸エチルエステルの代わりに、1-(3-アミノプロビル)イミダゾールを用い、実施例9と同様にして上記目的化合物を得た。

【0277】NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1. 76-1. 99 (m, 8H), 2. 60 (dd, 1H, J=9. 57Hz, J=14. 84Hz), 2. 90 (dd, 1H, J=3. 96Hz, J=15. 84Hz), 3. 00-3. 48 (m, 2H), 3. 96 (t, 2H, J=6. 93Hz), 4. 24 (dd, 1

特開平7-133264

64

H, J=3. 96Hz, J=9. 24Hz), 6. 88 (s, 1H), 7. 16 (s, 1H), 7. 61 (s, 1H), 8. 10 (t, 1H, J=5. 28Hz), 11. 65 (brs, 1H)。

【0278】実施例60

2-イソプロピリデンヒドラゾノ-5-(N-モルホリノカルバモイルメチル)チアゾリジン-4-オンの製造  
4-アミノ安息香酸エチルエステルの代わりに、N-アミノモルホリンを用い、実施例9と同様にして上記目的化合物を得た。

【0279】NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1. 93, 1. 94 (2s, 6H), 2. 72 (m, 4H), 2. 82 (m, 1H), 2. 85 (m, 1H), 3. 60 (m, 4H), 4. 19 (m, 1H), 6. 77. 9, 10 (2s, 1H), 11. 64 (brs, 1H)。

【0280】実施例61

2-イソプロピリデンヒドラゾノ-5-(N-(2-チエニルメチル)カルバモイルメチル)チアゾリジン-4-オンの製造

4-アミノ安息香酸エチルエステルの代わりに、2-チエニルメチルアミンを用い、実施例9と同様にして上記目的化合物を得た。

【0281】NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1. 94 (2s, 6H), 2. 62 (dd, 1H, J<sub>gem</sub>=16. 16Hz, J=9. 90Hz), 2. 94 (dd, 1H, J=3. 63Hz), 4. 24 (dd, 1H), 4. 43 (m, 2H), 6. 93-7. 40 (m, 3H), 8. 64 (t, 1H), 11. 64 (brs, 1H)。

【0282】実施例62

2-イソプロピリデンヒドラゾノ-5-(N-(4-モルホリノフェニル)カルバモイルメチル)チアゾリジン-4-オンの製造

4-アミノ安息香酸エチルエステルの代わりに、4-モルホリノアニリンを用い、実施例9と同様にして上記目的化合物を得た。

【0283】NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1. 93, 1. 94 (2s, 6H), 2. 81 (dd, 1H, J<sub>gem</sub>=16. 16Hz, J=9. 57Hz), 3. 03 (m, 4H), 3. 11 (dd, 1H, J=3. 63Hz), 3. 72 (m, 4H), 4. 30 (dd, 1H), 6. 88, 7. 42 (2d, 4H, フェニル), 9. 90 (s, 1H), 11. 67 (brs, 1H)。

【0284】実施例63

2-イソプロピリデンヒドラジノ-4-(3-ビリジル)チアゾールの製造

クロルアセトンの代わりに、3-プロモアセチルビリジンを用い、実施例17と同様にして上記目的化合物を得

(34)

特開平7-133264

65

66

た。  
【0285】NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1. 94, 1. 96 (2s, 6H), 7. 40-9. 03 (m, 4H, ピリジル), 10. 74 (br s, 1H)。

## 【0286】実施例64

4-(4-カルボキシフェニル)-2-イソプロピリデンヒドラゾンチアゾールの製造

クロルアセトンの代わりに、4-ブロモアセチル安息香酸を用い、実施例17と同様にして上記目的化合物を得た。

【0287】NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1. 94, 1. 96 (2s, 6H), 7. 43 (s, 1H), 7. 96 (d, 4H, フェニル)。

## 【0288】実施例65

2-イソプロピリデンヒドラゾン-5-(N-(1-フェニルエチル)カルバモイルメチル)チアゾリン-4-オンの製造

4-アミノ安息香酸エチルエステルの代わりに、α-メチルベンジルアミンを用い、実施例9と同様にして上記目的化合物を得た。

【0289】NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1. 32, 1. 35 (2s, 3H), 1. 93, 1. 94 (2s, 6H), 2. 56-2. 68 (m, 1H), 2. 92-3. 00 (m, 1H), 4. 18-4. 22 (m, 1H), 4. 88-4. 93 (m, 1H), 7. 20-7. 31 (m, 5H, フェニル), 8. 46-8. 49 (m, 1H), 11. 62 (br s, 1H)。

## 【0290】実施例66

5-(4-ベンジルオキシベンジル)-2-ヒドラゾノイミダゾリン-4-オン塩酸塩の製造

実施例1で製造した5-(4-ベンジルオキシベンジル)-2-イソプロピリデンヒドラゾノイミダゾリン-4-オン5. 3gに0. 5N塩酸5. 4mlを加えて、水蒸気蒸留を15分間行なった。反応混合物を冷却し、析出した白色結晶を濾取し、上記目的化合物4. 6gを得た。

【0291】NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 2. 92-3. 07 (m, 2H), 4. 51-4. 60 (br t, 1H), 5. 05 (s, 2H), 6. 92 (d, 2H, J=8. 57Hz), 7. 10-7. 17 (m, 2H), 7. 29-7. 47 (m, 5H), 9. 66 (br s, 1H)。

## 【0292】実施例67

2-ヒドラゾン-5-(N-フェニルカルバモイルメチル)チアゾリン-4-オンの製造

実施例33で製造した2-イソプロピリデンヒドラゾン-5-(N-フェニルカルバモイルメチル)チアゾリン-4-オンを出発原料として用い、実施例66と同様にして上記目的化合物を得た。

【0293】NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 2. 84-2. 94 (m, 1H), 3. 14-3. 30 (m, 1H), 4. 36-4. 42 (m, 1H), 7. 05 (t, 1H, J=7. 25Hz), 7. 30 (t, 2H, J=7. 92Hz), 7. 55 (d, 2H, J=8. 25Hz), 10. 13 (s, 1H), 11. 77 (d, 1H, J=13. 85Hz)。

## 【0294】実施例68

2-イソプロピリデンヒドラゾン-5-(N-(2-メチル-5-メトキシカルボニルフェニル)カルバモイルメチル)チアゾリン-4-オンの製造

4-アミノ安息香酸エチルエステルの代わりに、3-アミノ-4-メチル安息香酸メチルエステルを用い、実施例9と同様にして上記目的化合物を得た。

【0295】NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1. 95 (s, 6H), 2. 28 (s, 3H), 2. 92 (dd, 1H, J<sub>gem</sub>=16. 49Hz, J=9. 24Hz), 3. 25 (dd, 1H, J=3. 96Hz), 3. 84 (s, 3H), 4. 34 (dd, 1H), 7. 35-8. 09 (m, 3H, フェニル), 9. 60 (br s, 1H), 11. 70 (br s, 1H)。

## 【0296】実施例69

2-イソプロピリデンヒドラゾン-4-トリフルオロメチルチアゾールの製造

クロルアセトンの代わりに、1-ブロモ-3, 3, 3-トリフルオロオラセトンを用い、実施例17と同様にして上記目的化合物を得た。

【0297】NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1. 87 (s, 3H), 2. 05 (s, 3H), 7. 07 (t, 1H), 8. 54 (br s, 1H)。

## 【0298】実施例70

4-エトキシカルボニルメチル-2-イソプロピリデンヒドラゾンチアゾールの製造

クロルアセトンの代わりに、4-クロロアセト酸エチルエステルを用い、実施例17と同様にして上記目的化合物を得た。

【0299】NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1. 26 (t, 3H), 1. 86 (s, 3H), 2. 04 (s, 3H), 3. 59 (2s, 2H), 4. 18 (q, 2H), 6. 45 (s, 1H)。

## 【0300】実施例71

4-カルボキシメチル-2-イソプロピリデンヒドラゾンチアゾールの製造

実施例70で製造した4-エトキシカルボニルメチル-2-イソプロピリデンヒドラゾンチアゾールを出発原料として用い、実施例14と同様にして上記目的化合物を得た。

【0301】NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1. 88 (s, 3H), 1. 92 (s, 3H), 3. 46

(35)

67

(s, 2H), 6.49 (s, 1H), 11.34 (br s, 1H)。

## 【0302】実施例72

2-シクロヘキシルオキシベンジル（イミダゾリジン-4-オンの製造  
実施例6 6で製造した5-(4-ベンジルオキシベンジル)-2-ヒドロゾノイミダゾリジン-4-オン塩酸塩

100mgをメタノール10mlに溶かし、シクロヘキサン82mgを加えて、室温で1時間搅拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液：クロロホルム：メタノール=60:1）で精製して白色結晶の上記目的化合物87mgを得た。

【0303】NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1.65-1.68 (m, 4H), 2.26-2.32 (m, 4H), 2.85 (dd, 1H, J=4.29Hz, J=13.86Hz), 2.94 (dd, 1H, J=4.94Hz, J=14.18Hz), 4.17 (br t, 1H), 5.03 (s, 2H), 6.88 (d, 2H, J=8.25Hz), 7.10 (d, 2H, J=8.58Hz), 7.29-7.45 (m, 5H), 7.60 (br s, 1H), 10.55 (br s, 1H)。

## 【0304】実施例73

2-ジシクロプロビルメチレンヒドロゾノ-5-(N-フェニルカルバモイルメチル)チアゾリジン-4-オンの製造  
実施例6 7で製造した2-ヒドロゾノ-5-(N-フェニルカルバモイルメチル)チアゾリジン-4-オン塩酸塩及びジシクロプロビルケトンを出発原料として用い、実施例7 2と同様にして上記目的化合物を得た。

【0305】NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 0.61-1.09 (m, 10H), 2.86 (dd, 1H, J=9.90Hz, J=16.83Hz), 3.17 (dd, 1H, J=3.63Hz, J=16.50Hz), 4.29 (dd, 1H, J=3.63Hz, J=9.57Hz), 7.05 (t, 1H, J=7.26Hz), 7.30 (t, 2H, J=7.59Hz), 7.56 (d, 2H, J=7.59Hz), 10.10 (s, 1H), 11.67 (br s, 1H)。

## 【0306】実施例74

2-シクロヘキシルメチレンヒドロゾノ-5-(N-フェニルカルバモイルメチル)チアゾリジン-4-オンの製造  
実施例6 7で製造した2-ヒドロゾノ-5-(N-フェニルカルバモイルメチル)チアゾリジン-4-オン塩酸塩及びシクロヘキサンカルボキサルデヒドを出発原料として用い、実施例7 2と同様にして、上記目的化合物を得た。

【0307】NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 0.07-1.76 (m, 10H), 2.18-2.26 (m, 1H), 6.49 (s, 1H), 11.34 (br s, 1H)。

特開平7-133264

68

(m, 1H), 2.85 (dd, 1H, J=9.90, 16.83Hz), 3.17 (dd, 1H, J=3.30Hz, J=16.17Hz), 4.34 (dd, 1H, J=3.30Hz, J=9.23Hz), 7.00-7.61 (m, 6H), 10.11 (s, 1H), 11.78 (br s, 1H)。

## 【0308】実施例75

5-(4-ベンジルオキシカルボニルアミノブチル)-2-イソプロピデンヒドロゾノイミダゾリジン-4-オン（化合物A）及び2-イソプロピデンヒドロゾノ-5-(4-メトキシカルボニルアミノブチル)イミダゾリジン-4-オン（化合物B）の製造

O-ベンジル-L-チロシンメチルエステル塩酸塩の代わりに、N'-ベンジルオキシカルボニル-L-リジンメチルエステル塩酸塩を用い、実施例1と同様にして上記目的化合物を得た。

## 【0309】化合物A：

Rf 値: 0.54 (ジクロロメタン:メタノール=9:1)

20 NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1.25-1.71 (m, 6H), 1.88 (s, 3H), 1.93 (s, 3H), 2.94-2.99 (m, 2H), 3.89 (t, 1H, J=4.95Hz), 5.00 (s, 2H), 7.22 (m, 6H), 7.47 (s, 1H), 10.67 (br s, 1H)。

【0310】化合物B: Rf 値: 0.48 (ジクロロメタン:メタノール=9:1)

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1.25-1.70 (m, 6H), 1.87 (s, 3H), 1.93 (s, 3H), 2.91-2.95 (m, 2H), 3.50 (s, 1H), 3.89 (t, 1H, J=4.95Hz), 7.08 (br s, 1H), 7.45 (br s, 1H), 10.67 (br s, 1H)。

## 【0311】実施例76

2-イソプロピデンヒドロゾノ-5-(2-メチルプロピル)イミダゾリジン-4-オンの製造

O-ベンジル-L-チロシンメチルエステル塩酸塩の代わりに、L-ロイシンメチルエステル塩酸塩を用い、実施例1と同様にして上記目的化合物を得た。

40 【0312】NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 0.87 (s, 3H), 0.89 (s, 3H), 1.86-1.94 (m, 1H), 1.88 (s, 3H), 1.93 (s, 3H), 3.88 (t, 1H, J=4.61Hz), 7.52 (s, 1H), 10.63 (br s, 1H)。

## 【0313】実施例77

5-イソプロピル-2-イソプロピデンヒドロゾノイミダゾリジン-4-オンの製造

O-ベンジル-L-チロシンメチルエステル塩酸塩の代わりに、L-バリンメチルエステル塩酸塩を用い、実施

(36)

特開平7-133264

69

例1と同様にして上記目的化合物を得た。

【0314】NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 0. 83 (d, 3H, J = 6. 59 Hz), 0. 93 (d, 3H, J = 6. 93 Hz), 1. 89 - 2. 06 (m, 1H), 1. 88 (s, 3H), 1. 94 (s, 3H), 3. 81 (d, 1H, J = 2. 97 Hz), 7. 41 (brs, 1H), 10. 80 (brs, 1H)。

【0315】実施例78

2-イソプロピリデンヒドラゾノ-5-[2-(N-フェニルカルバモイル)エチル]イミダゾリジン-4-オノの製造

(工程I) N<sup>+</sup>-tert-ブチルオキシカルボニル-L-グルタミン酸α-メチルエステル [村木及び溝口 (Chem. Pharm. Bull., 19, 1708 (1971)) 10g、アニリン4. 28g及びN-ヒドロキシベンズトリアゾール6. 21gをジメチルホルムアミド50mlに溶かし、氷冷下、水溶性カルボシミドを加えて18時間、室温で搅拌した。反応液を酢酸エチル-水(各250ml)の混液に投入して分配した。有機層を1%塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、次いで飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥後、溶媒を減圧留去した。残留した固体を酢酸エチル-n-ヘキサンの混液から再結晶して、N<sup>+</sup>-tert-ブチルオキシカルボニル-L-(γ-フェニル)グルタミンメチルエステル1. 48gを得た。

【0316】NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1. 46 (s, 9H), 1. 94 (m, 1H), 2. 32 (m, 1H), 2. 46 (m, 2H), 3. 74 (s, 3H), 4. 38 (m, 1H), 5. 36 (brs, 1H), 7. 07 - 7. 60 (m, 5H), 8. 52 (brs, 1H)。

【0317】(工程II) 工程Iで製造した化合物1. 42gを4. 5N塩化水素の酢酸エチル溶液35mlに加え、室温で20分間搅拌した。反応液を減圧濃縮して、L-(γ-フェニル)グルタミンメチルエ斯特ル塩酸塩8. 9gを得た。

【0318】NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 2. 13 (m, 2H), 2. 59 (m, 2H), 3. 74 (s, 3H), 4. 06 (m, 1H), 7. 00 - 7. 62 (m, 5H), 8. 63 (brs, 3H)。

【0319】(工程III) 工程IIで製造したL-(γ-フェニル)グルタミンメチルエ斯特ル塩酸塩を出発原料として、実施例1と同様にして上記目的化合物を得た。

【0320】NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1. 88 (s, 3H), 1. 93 (s, 3H), 1. 87 - 2. 06 (m, 2H), 2. 26 - 2. 48 (m, 2H), 4. 09 (dd, 1H, J = 5. 28 Hz), 7. 01 (t, 1H, J = 7. 26 Hz), 7. 27 (t, 2H, J = 7. 59 Hz), 7. 59 (d, 2H, J = 7. 59 Hz), 9. 92

70

(s, 1H), 10. 77 (brs, 1H)。

【0321】実施例79

5-ベンジルオキシカルボニルメチル-2-イソプロピリデンヒドラゾノイミダゾリジン-4-オン(化合物C)及び2-イソプロピリデンヒドラゾノ-5-メトキシカルボニルメチルイミダゾリジン-4-オン(化合物D)の製造

O-ベンジル-L-チロシンメチルエ斯特ル塩酸塩の代わりに、L-アスパラギン酸α-メチル、β-ベンジルエ斯特ル塩酸塩を用い、実施例1と同様にして上記目的化合物を得た。

【0322】化合物C:

R<sub>f</sub>値: 0. 60 (ジクロロメタン:メタノール=9:1)

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1. 88 (s, 3H), 1. 93 (s, 3H), 2. 76 (d, 2H, J = 5. 61 Hz), 4. 19 (t, 1H, J = 5. 28 Hz), 5. 09 (s, 2H), 7. 31 - 7. 41 (m, 6H), 10. 65 (brs, 1H)。

【0323】化合物D:

R<sub>f</sub>値: 0. 51 (ジクロロメタン:メタノール=9:1)

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 2. 02 (s, 3H), 2. 12 (s, 3H), 2. 54 (dd, 1H, J = 10. 56 Hz, J = 17. 49 Hz), 3. 03 (dd, 1H, J = 2. 97 Hz, J = 17. 49 Hz), 3. 74 (s, 3H), 4. 28 (dd, 1H, J = 2. 64 Hz, J = 10. 56 Hz)。

【0324】実施例80

5-カルボキシメチル-2-イソプロピリデンヒドラゾノイミダゾリジン-4-オンの製造

実施例79で製造した2-イソプロピリデンヒドラゾノ-5-メトキシカルボニルメチルイミダゾリジン-4-オンを出発原料として用い、実施例14と同様にして上記目的化合物を得た。

【0325】NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1. 88 (s, 3H), 1. 92 (s, 3H), 2. 61 (dd, 2H, J = 0. 99 Hz, J = 4. 95 Hz), 4. 13 (t, 1H, J = 5. 28 Hz), 7. 29 (brs, 1H), 11. 55 (brs, 1H)。

【0326】実施例81

2-イソプロピリデンヒドラゾノ-5-(N-フェニルカルバモイルメチル)イミダゾリジン-4-オンの製造  
実施例80で製造した5-カルボキシメチル-2-イソプロピリデンヒドラゾノイミダゾリジン-4-オン及びアニリンを出発原料として用い、実施例9と同様にして上記目的化合物を得た。

【0327】NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1. 88 (s, 3H), 1. 91 (s, 3H), 2. 63 (dd, 1H, J = 6. 92, 15. 50 Hz), 2.

(37)

特開平7-133264

71

8.1 (dd, 1H, J = 4. 95, 15. 83Hz),  
 4. 24 (t, 1H, J = 5. 28Hz), 7. 03  
 (t, 2H, J = 7. 26Hz), 7. 29 (t, 2  
 H, J = 7. 59Hz), 7. 58 (d, 2H, J =  
 7. 59Hz), 10. 01 (s, 1H), 10. 74  
 (brs, 1H).

【0328】実施例82

5-(N-シクロプロピカルバモイルメチル)-2-イソプロピリデンヒドラゾノイミダゾリジン-4-オンの製造

実施例80で製造した5-カルボキシメチル-2-イソプロピリデンヒドラゾノイミダゾリジン-4-オン及びシクロプロピルアミンを出発原料として用い、実施例9と同様にして上記目的化合物を得た。

【0329】NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 0. 50  
 -0. 82 (m, 4H), 2. 01 (s, 3H), 2.  
 07 (s, 3H), 2. 37 (dd, 1H, J = 10.  
 23Hz, J = 15. 51Hz), 2. 59-2. 73  
 (m, 1H), 2. 91 (dd, 1H, J = 2. 97H  
 z, J = 15. 84Hz), 4. 29 (dd, 1H, J =  
 2. 97Hz, J = 9. 90Hz).

【0330】実施例83

5-(4-ベンジルオキシベンジル)-2-(4-プロモベンゼンスルホノヒドラゾノイミダゾリジン-4-オンの製造

実施例66で製造した5-(4-ベンジルオキシベンジル)-2-ヒドラゾノイミダゾリジン-4-オン塩酸塩 1.73mgをテトラヒドロフラン1.0ml及び水5mlの混合溶媒に、溶解させ、水冷下、炭酸水素ナトリウム4.2mg

a. 次いで4-プロモベンゼンスルホニルクロライド1.80mgを加え、同温度で30分、室温下で1時間搅拌した。反応混合物を減圧下に濾液し、残渣に水とジクロロメタンを加えて分配し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、再び減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにチャージし、クロロホルム：メタノール=50:1(V/V)混合溶媒により溶出し、上記目的化合物8.2mgを得た。

【0331】NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 2.  
 87 (dd, 1H, J = 4. 61Hz, J = 14. 18  
 Hz), 2. 93 (dd, 1H, J = 4. 95Hz, J =  
 14. 19Hz), 4. 06 (brt, 1H), 5.  
 05 (s, 2H), 5. 91 (s, 1H), 6. 80  
 (d, 2H, J = 8. 58Hz), 6. 99 (d, 2  
 H, J = 8. 25Hz), 7. 33-7. 49 (m, 5  
 H), 7. 74-7. 85 (m, 4H), 8. 93  
 (s, 1H).

【0332】実施例84

2-(4-アセトアミドベンゼンスルホノヒドラゾノ)-5-(4-ベンジルオキシベンジル)イミダゾリジン-4-オンの製造

4-プロモベンゼンスルホニルクロライドの代わりに、4-アセトアミドベンゼンスルホニルクロライドを用い、実施例83と同様にして上記目的化合物を得た。

【0333】NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 2.  
 05 (s, 3H), 2. 78 (dd, 1H, J = 4. 9  
 Hz, J = 14. 18Hz), 2. 93 (dd, 1  
 H, J = 4. 94Hz, J = 14. 18Hz), 4. 0  
 5 (t, 1H, J = 4. 95Hz), 5. 02 (s, 2  
 H), 5. 76 (s, 1H), 6. 81 (d, 2H, J  
 = 8. 58Hz), 7. 02 (d, 2H, J = 8. 58  
 Hz), 7. 31-7. 45 (m, 5H), 7. 73  
 (d, 2H, J = 9. 24Hz), 7. 86 (d, 2  
 H, J = 8. 91Hz), 8. 78 (s, 1H), 1  
 0. 39 (s, 1H).

【0334】実施例85

2-イソプロピリデンヒドラゾノ-5-[N-(1-フェニルエチル)カルバモイルメチル]イミダゾリジン-4-オンの製造

実施例80で製造した5-カルボキシメチル-2-イソプロピリデンヒドラゾノイミダゾリジン-4-オン及びα-メチルベンジルアミンを出発原料として用い、実施例9と同様にして上記目的化合物を得た。

【0335】NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1.  
 34 (d, 3H, J = 6. 93Hz), 1. 88 (s,  
 3H), 1. 91 (s, 3H), 2. 36-2. 49  
 (m, 1H), 2. 51-2. 68 (m, 1H), 4.  
 15 (brt, 1H), 4. 88-4. 91 (m, 1  
 H), 7. 08 (d, 1H, J = 27. 71Hz),  
 7. 18-7. 31 (m, 5H), 8. 38 (d, 1  
 H, J = 7. 59Hz), 10. 73 (brs, 1  
 H).

【0336】実施例86

5-(4-イミダゾリルメチル)-2-イソプロピリデンヒドラゾノイミダゾリジン-4-オンの製造  
 O-ベンジル-L-チロシンメチルエステル塩酸塩の代  
 わりに、L-ヒスチジンメチルエステル2塩酸塩を用  
 い、実施例1と同様にして上記目的化合物を得た。

【0337】NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1.  
 87 (s, 3H), 1. 92 (s, 3H), 2. 75  
 (dd, 1H, J = 6. 93Hz, J = 14. 85H  
 z), 2. 97 (dd, 1H, J = 4. 29Hz, J =  
 14. 84Hz), 4. 14 (dd, 1H, J = 4. 6  
 2Hz, J = 6. 93Hz), 6. 80 (s, 1H),  
 7. 26 (s, 1H), 7. 54 (s, 1H), 10.  
 70 (brs, 1H).

【0338】実施例87

2-イソプロピリデンヒドラゾノ-5-[N-(2-メトキシカルボニルフェニル)カルバモイルメチル]チアゾリジン-4-オンの製造

50 4-アミノ安息香酸エチルエステルの代わりに、2-ア

(38)

特開平7-133264

73

ミノ安息香酸メチルエステルを用い、実施例9と同様にして上記目的化合物を得た。

【0339】NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1.93 (s, 3H), 1.94 (s, 3H), 2.99 (dd, 1H, J<sub>gem</sub>=16.49Hz, J=9.24Hz), 3.17 (dd, 1H, J=3.62Hz), 3.84 (s, 3H), 4.32 (dd, 1H), 7.19-8.09 (m, 4H, フェニル), 10.56 (brs, 1H), 11.71 (brs, 1H)。

【0340】実施例88

5-[N-(2-カルボキシフェニル)カルバモイルメチル]-2-イソプロピリデンヒドラゾンチアゾリジン-4-オンの製造

実施例87で製造した2-イソプロピリデンヒドラゾン-5-[N-(2-メトキシカルボニルフェニル)カルバモイルメチル]チアゾリジン-4-オンを出発原料として用い、実施例14と同様にして上記目的化合物を得た。

【0341】NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1.94 (s, 3H), 1.95 (s, 3H), 3.04 (dd, 1H, J<sub>gem</sub>=16.67Hz, J=8.91Hz), 3.22 (dd, 1H, J=3.96Hz), 4.34 (dd, 1H), 7.14-8.39 (m, 4H, フェニル), 11.14 (brs, 1H), 11.90 (brs, 1H)。

【0342】実施例89

5-[N-(5-カルボキシ-2-メチルフェニル)カルバモイルメチル]-2-イソプロピリデンヒドラゾンチアゾリジン-4-オンの製造

実施例68で製造した2-イソプロピリデンヒドラゾン-5-[N-(5-メトキシカルボニル-2-メチルフェニル)カルバモイルメチル]チアゾリジン-4-オンを出発原料として用い、実施例14と同様にして上記目的化合物を得た。

【0343】NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1.95 (s, 6H), 2.27 (s, 3H), 2.91 (dd, 1H, J<sub>gem</sub>=16.50Hz, J=9.57Hz), 3.24 (dd, 1H, J=3.63Hz), 4.34 (dd, 1H), 7.32-8.09 (m, 3H), 9.59 (brs, 1H), 12.00 (brs, 1H)。

【0344】実施例90

5-[N-(3,4-ジメトキシフェニル)カルバモイルメチル]-2-イソプロピリデンヒドラゾンチアゾリジン-4-オンの製造

4-アミノ安息香酸エチルエステルの代わりに3,4-ジメトキシアニリンを用い、実施例9と同様にして上記目的化合物を得た。

【0345】NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1.

74

9.4 (s, 3H), 1.95 (s, 3H), 2.83 (dd, 1H, J<sub>gem</sub>=16.49Hz, J=9.57Hz), 3.12 (dd, 1H, J=3.96Hz), 3.71 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 4.31 (dd, 1H), 6.86-7.29 (m, 3H), 9.98 (brs, 1H), 11.69 (brs, 1H)。

【0346】実施例91

3-エトキカルボニルメチル-5-(N-フェニルカルバモイルメチル)-2-イソプロピリデンヒドラゾンチアゾリジン-4-オンの製造

実施例15で得られた化合物及びアニリンを用い、実施例9と同様にして上記目的化合物を得た。

【0347】NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1.20 (t, 3H), 1.92 (s, 3H), 1.95 (s, 3H), 2.87 (dd, 1H, J=9.90Hz), 4.15 (q, 2H), 4.46 (d, 2H, J=2.97Hz), 4.54 (dd, 1H, J=3.63Hz), 7.03-7.57 (m, 5H, フェニル), 10.16 (brs, 1H)。

【0348】実施例92

2-イソプロピリデンヒドラゾン-4-(3-チエニル)チアゾールの製造

クロルアセトンの代わりに3-プロモアセチルオフエンを用い、実施例17と同様にして上記目的化合物を得た。

【0349】NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1.85 (s, 3H), 2.04 (s, 3H), 6.72 (s, 1H), 7.00-7.33 (m, 3H, チエニル), 8.66 (brs, 1H)。

【0350】実施例93

4-[N-(3,4-ジメトキシフェニル)カルバモイルメチル]-2-イソプロピリデンヒドラゾンチアゾールの製造

実施例71で製造した4-カルボキシメチル-2-イソプロピリデンヒドラゾンチアゾール及び3,4-ジメトキシアニリンを出発原料として用い、実施例9と同様にして上記目的化合物を得た。

【0351】NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1.88 (s, 3H), 1.92 (s, 3H), 3.52 (brs, 2H), 3.71 (s, 6H), 6.51 (brs, 1H), 6.86-7.33 (m, 3H), 9.92 (brs, 1H), 10.46 (brs, 1H)。

【0352】実施例94

2-イソプロピリデンヒドラゾン-4-(2-チアゾール)チアゾールの製造

クロルアセトンの代わりに3-プロモアセチルチアゾールを用い、実施例17と同様にして上記目的化合物を得た。

(39)

特開平7-133264

75

[0353] NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1. 94 (s, 3H), 1. 96 (s, 3H), 7. 39 (s, 1H), 7. 69 (d, 1H, J=3. 13Hz), 7. 85 (d, 1H), 10. 88 (brs, 1H)。

## 【0354】実施例95

2-イソプロピリデンヒドラゾノ-5-[N-(2-メトキシカルボニル-4-メチルフェニル)カルバモイルメチル]イミダゾリジン-4-オンの製造

実施例80で製造した5-カルボキシメチル-2-イソプロピリデンヒドラゾノイミダゾリジン-4-オン及び2-アミノ-5-メチル安息香酸メチルエステルを原料として用い、実施例9と同様にして上記目的化合物を得た。

[0355] NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 2. 02 (s, 3H), 2. 08 (s, 3H), 2. 34 (s, 3H), 2. 66 (dd, 1H, J=10. 89Hz, J=16. 49Hz), 3. 21 (dd, 1H, J=2. 31Hz, J=16. 50Hz), 3. 92 (s, 3H), 4. 44 (dd, 1H, J=2. 31Hz, J=10. 89Hz), 6. 87 (s, 1H), 7. 26 (s, 1H), 7. 37 (dd, 1H, J=1. 97Hz, J=8. 57Hz), 7. 84 (brs, 1H), 8. 51 (d, 1H, J=8. 58Hz), 11. 07 (brs, 1H)。

## 【0356】実施例96

5-[N-(1-エトキシカルボニル-3-メチルブチル)カルバモイルメチル]-2-イソプロピリデンヒドラゾノチアゾリジン-4-オンの製造

4-アミノ安息香酸エチルエステルの代わりにL-ロイシンエチルエステルを用い、実施例9と同様にして上記目的化合物を得た。

[0357] NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 0. 82-0. 91 (m, 6H), 1. 15-1. 22 (m, 3H), 1. 44-1. 91 (m, 3H), 1. 94 (brs, 6H), 2. 63 (ddd, 1H, J=2. 31Hz, J=10. 22Hz, J=16. 16Hz), 2. 95 (dd, 1H, J=3. 30Hz, J=16. 16Hz), 4. 03-4. 12 (m, 2H), 4. 13-4. 24 (m, 2H), 8. 43 (dd, 1H, J=5. 27Hz, J=7. 58Hz), 11. 65 (brs, 1H)。

## 【0358】実施例97

5-[N-(3-エトキシカルボニルフェニル)カルバモイルメチル]-2-イソプロピリデンヒドラゾノチアゾリジン-4-オンの製造

4-アミノ安息香酸エチルエステルの代わりに3-アミノ安息香酸エチルエステルを用い、実施例9と同様にして上記目的化合物を得た。

[0359] NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1.

76

32 (t, 3H), 1. 94 (s, 3H), 1. 95 (s, 3H), 2. 90 (dd, 1H, J<sub>gem</sub>=1. 65Hz, J=9. 24Hz), 3. 17 (dd, 1H, J=3. 96Hz), 4. 25-4. 37 (m, 3H), 7. 15-8. 25 (m, 4H, フェニル), 10. 36 (brs, 1H), 11. 70 (brs, 1H)。

## 【0360】実施例98

5-[N-(1-エトキシカルボニル-2-(4-ベンジルオキシフェニル)エチル)カルバモイルメチル]-2-イソプロピリデンヒドラゾノチアゾリジン-4-オンの製造

4-アミノ安息香酸エチルエステルの代わりにO-ベンジル-L-チロシンエチルエステルを用い、実施例9と同様にして上記目的化合物を得た。

[0361] NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1. 11 (t, 3H, J=6. 93Hz), 1. 93 (brs, 6H), 2. 51-2. 62 (m, 1H), 2. 65-2. 98 (m, 3H), 4. 03 (q, 2H, J=7. 26Hz), 4. 14 (dd, 0. 5H, J=3. 63Hz, J=9. 89Hz), 4. 18 (dd, 0. 5H, J=3. 63Hz, J=9. 89Hz), 4. 31-4. 40 (m, 1H), 5. 06 (s, 2H), 6. 92 (d, 2H, J=8. 57Hz), 7. 13 (d, 2H, J=7. 26Hz), 7. 14-7. 44 (m, 5H), 8. 52 (d, 1H, J=7. 92Hz), 11. 65 (brs, 1H)。

## 【0362】実施例99

5-[N-(1-カルボキシ-2-(4-ベンジルオキシフェニル)エチル)カルバモイルメチル]-2-イソプロピリデンヒドラゾノチアゾリジン-4-オンの製造

実施例98で製造した5-[N-(1-エトキシカルボニル-2-(4-ベンジルオキシフェニル)エチル)カルバモイルメチル]-2-イソプロピリデンヒドラゾノチアゾリジン-4-オンの製造

実施例14と同様にして上記目的化合物を得た。

[0363] NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1. 93 (brs, 6H), 2. 53-2. 65 (m, 1H), 2. 75-3. 01 (m, 3H), 4. 15 (dd, 1H, J=2. 96Hz, J=10. 22Hz, J=22. 43Hz), 4. 30-4. 34 (m, 1H), 5. 05 (s, 2H), 6. 90 (d, 2H, J=8. 58Hz), 7. 12 (d, 2H, J=8. 58Hz), 7. 29-7. 44 (m, 5H), 8. 27 (d, 1H, J=7. 92Hz)。

## 【0364】実施例100

2-イソプロピリデンヒドラゾノ-5-[N-(1-メトキシカルボニル-2-(3-インドリル)エチル)カルバモイルメチル]チアゾリジン-4-オンの製造

4-アミノ安息香酸エチルエステルの代わりにL-トリ

(40)

77

ブトファンメチルエステルを用い、実施例9と同様にして上記目的化合物を得た。

【0365】NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1. 93 (s, 1H), 1. 98 (d, 3H, J = 3. 63 Hz), 2. 51-2. 60 (m, 1H), 2. 89-2. 97 (m, 1H), 3. 21-3. 24 (m, 2H), 4. 13-4. 17 (m, 1H), 4. 84-4. 90 (m, 1H), 6. 79-7. 10 (m, 2H), 7. 23-7. 35 (m, 2H), 7. 67-7. 73 (m, 1H), 8. 89 (d, 1H, J = 1. 2. 20 Hz)。

【0366】実施例101

5-[N-(1-カルボキシ-3-メチルブチル)カルバモイルメチル]-2-イソプロピリデンヒドラゾノチアゾリジン-4-オンの製造

実施例9-6で製造した5-[N-(1-エトキカルボニル-3-メチルブチル)カルバモイルメチル]-2-イソプロピリデンヒドラゾノチアゾリジン-4-オンを出発原料として用い、実施例14と同様にして上記目的化合物を得た。

【0367】NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 0. 81-0. 89 (m, 6H), 1. 46-1. 51 (m, 2H), 1. 57-1. 68 (m, 1H), 1. 94 (brs, 6H), 2. 49-2. 66 (m, 1H), 2. 95 (dd, 1H, J = 3. 30 Hz, J = 1. 16. 49 Hz), 4. 17-4. 23 (m, 2H), 8. 27 (dd, 1H, J = 5. 28 Hz, J = 7. 91 Hz)。

【0368】実施例102

5-[N-(1-カルボキシ-2-(3-インドリル)エチル)カルバモイルメチル]-2-イソプロピリデンヒドラゾノチアゾリジン-4-オンの製造

実施例10-0で製造した2-イソプロピリデンヒドラゾノ-5-[N-(1-メトキカルボニル-2-(3-インドリル)エチル)カルバモイルメチル]チアゾリジン-4-オンを出発原料として用い、実施例14と同様にして上記目的化合物を得た。

【0369】NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1. 94 (brs, 6H), 2. 53-2. 67 (m, 1H), 2. 89-3. 24 (m, 3H), 4. 18 (dd, 1H, J = 3. 30 Hz, J = 10. 22 Hz, J = 22. 43 Hz), 4. 44-4. 51 (m, 1H), 6. 95-7. 15 (m, 3H), 7. 33 (d, 1H, J = 7. 92 Hz), 7. 53 (d, 1H, J = 7. 58 Hz), 8. 38 (d, 1H, J = 7. 59 Hz), 10. 85 (s, 1H), 11. 76 (brs, 1H)。

【0370】実施例103

5-[N-(3-カルボキシフェニル)カルバモイルメチル]-2-イソプロピリデンヒドラゾノチアゾリジン

特開平7-133264

78

-4-オンの製造

実施例9-7で製造した5-[N-(3-エトキカルボニルフェニル)カルバモイルメチル]-2-イソプロピリデンヒドラゾノチアゾリジン-4-オンを出発原料として用い、実施例14と同様にして上記目的化合物を得た。

【0371】NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1. 94 (s, 3H), 1. 95 (s, 3H), 2. 90 (dd, 1H, J<sub>gem</sub> = 16. 50 Hz, J = 9. 2 Hz), 3. 17 (dd, 1H, J = 3. 96 Hz), 4. 34 (dd, 1H), 7. 40-8. 22 (m, 4H, フェニル), 10. 32 (brs, 1H)。

【0372】実施例104

2-イソプロピリデンヒドラゾノ-5-[N-(2-メトキカルボニルメチルフェニル)カルバモイルメチル]チアゾリジン-4-オンの製造  
4-アミノ安息香酸エチルエステルの代わりに2-アミノフェニル酢酸メチルエステルを用い、実施例9と同様にして上記目的化合物を得た。

【0373】NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1. 94 (2s, 6H), 2. 81 (dd, 1H, J<sub>gem</sub> = 16. 17 Hz, J = 9. 90 Hz), 3. 16 (dd, 1H, J = 3. 63 Hz), 3. 60 (s, 3H), 3. 68 (s, 2H), 4. 29 (dd, 1H), 7. 16-7. 37 (m, 4H, フェニル), 9. 60 (brs, 1H), 11. 69 (brs, 1H)。

【0374】実施例105

5-[N-(2-カルボキシメチルフェニル)カルバモイルメチル]-2-イソプロピリデンヒドラゾノチアゾリジン-4-オンの製造

実施例10-4で製造した2-イソプロピリデンヒドラゾノ-5-[N-(2-メトキカルボニルメチルフェニル)カルバモイルメチル]チアゾリジン-4-オンを出発原料として用い、実施例14と同様にして上記目的化合物を得た。

【0375】NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1. 94 (s, 6H), 2. 83 (dd, 1H, J<sub>gem</sub> = 16. 50 Hz, J = 9. 89 Hz), 3. 17 (dd, 1H, J = 3. 63 Hz), 3. 54 (s, 2H), 4. 31 (dd, 1H), 7. 07-8. 20 (m, 6H), 10. 33 (brs, 1H)。

【0376】実施例106

2-イソプロピリデンヒドラゾノ-5(R)-(N-フェニルカルバモイルメチル)チアゾリジン-4-オンの製造

(工程1) ジャーナル・オブ・ジ・オーガニック・ケミストリー、第47巻第4928頁(1982年)に記載された方法により製造したメチル-2(S)-ヒドロ

(41)

79

キシスクシナメート 1 g 及びアニリン 0. 69 g をテトラヒドロフラン-水(各 10 ml)の混液に溶解し、水溶性カルボジイミド塩酸塩 2. 59 g を加えた。10% 塩酸を加え、pHを4~5に保ち、室温で10分間反応した。反応液を酢酸エチル 30 ml で抽出し、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄して、無水硫酸ナトリウム上で乾燥後、溶媒を減圧留去した。無色の油状物質としてメチル 2 (S)-ヒドロキシ-N-フェニルスクリンナメートを 1. 5 g 得た。

【0377】 NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 2. 8 - 2. 9 (m, 2H), 3. 83 (s, 3H), 4. 58 (dd, 1H, J = 6. 93 Hz, J = 3. 96 Hz), 7. 08 - 7. 51 (m, 5H, フェニル), 7. 87 (brs, 1H)。

【0378】 (工程2) 工程1で製造した化合物を塩化メチレン 30 ml に溶解し、氷冷下、トリアジルアミン 1. 41 ml, 次いでメタンスルホニルクロリド 0. 78 ml を加え、氷冷下に 10 分間攪拌した。反応液を 0. 1N 塩酸、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥して、溶媒を減圧留去した。無色の油状物質として、メチル 2 (S)-メタンスルホニルオキシ-N-フェニルスクリンナメートを 1. 82 g 得た。

【0379】 NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 3. 03 - 3. 06 (m, 2H), 3. 17 (s, 3H), 3. 85 (s, 3H), 5. 46 - 5. 51 (m, 1H), 7. 13 - 7. 52 (m, 5H, フェニル), 7. 58 (brs, 1H)。

【0380】 (工程3) 工程2で製造した化合物をエタノール 20 ml に溶解し、アセトンチオセミカルバゾン 1. 06 g 及び無水酢酸ナトリウム 0. 66 g を加え、3時間加热還流した。反応液を冷却し、生成した固体を濾取し、水で洗浄後、メタノールから再結晶し、白色結晶として上記目的化合物を 0. 56 g 得た。

【0381】 [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = +2. 61° (C = 1. 5  
3. テトラヒドロフラン)

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 測定値は、実施例33で製造した化合物のそれと同じであった。

【0382】 実施例107  
2-イソプロピリデンヒドラゾノ-5-(S)-(N-フェニルカルバモイルメチル)チアゾリジン-4-オンの製造

メチル 2 (S)-ヒドロキシスクリンナメートの代わりにメチル 2 (R)-ヒドロキシスクリンナメートを用い、実施例106と同様にして上記目的化合物を得た。

【0383】 [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = -2. 58° (C = 1. 5  
0. テトラヒドロフラン)

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 測定値は、実施例33で製造した化合物のそれと同じであった。

【0384】 実施例108  
5-(N-(4-クロル-2-メトキシカルボニルフェニル)カルバモイルメチル)-2-イソプロピリデンヒドラゾノチアゾリジン-4-オン

特開平7-133264

80

ニル)カルバモイルメチル)-2-イソプロピリデンヒドラゾノチアゾリジン-4-オン  
4-アミノ安息香酸エチルエステルの代わりに、2-アミノ-5-クロル安息香酸メチルエステルを用い、実施例9と同様にして上記目的化合物を得た。

【0385】 NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1. 93 (s, 3H), 1. 94 (s, 3H), 2. 98 (dd, 1H, J<sub>gem</sub> = 16. 50 Hz, J = 8. 90 Hz), 3. 20 (dd, 1H, J = 3. 96 Hz), 3. 84 (s, 3H), 4. 31 (dd, 1H), 7. 65 - 8. 06 (m, 3H, フェニル), 10. 50 (brs, 1H), 11. 71 (brs, 1H)。

【0386】 実施例109

5-(N-(2-カルボキシ-4-クロルフェニル)カルバモイルメチル)-2-イソプロピリデンヒドラゾノチアゾリジン-4-オン

実施例108で製造した5-(N-(4-クロル-2-メトキシカルボニルフェニル)カルバモイルメチル)-2-イソプロピリデンヒドラゾノチアゾリジン-4-オンを出发原料として用い、実施例14と同様にして、上記目的化合物を得た。

【0387】 NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1. 93 (s, 3H), 1. 95 (s, 3H), 2. 98 (dd, 1H, J<sub>gem</sub> = 16. 50 Hz, J = 9. 08 Hz), 3. 17 (dd, 1H, J = 3. 96 Hz), 4. 32 (dd, 1H), 7. 49 - 8. 40 (m, 3H, フェニル), 12. 49 (brs, 1H)。

【0388】 実施例110

2-イソプロピリデンヒドラゾノ-5-(N-(2, 3-ジメチルフェニル)カルバモイルメチル)チアゾリジン-4-オン

4-アミノ安息香酸エチルエステルの代わりに、2, 3-ジメチルアミニンを用い、実施例9と同様にして、上記目的化合物を得た。

【0389】 NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1. 94 (s, 6H), 2. 06 (s, 3H), 2. 24 (s, 3H), 2. 85 (dd, 1H, J = 8. 90 Hz), 3. 18 (dd, 1H, J = 3. 63 Hz, J = 16. 17 Hz), 4. 32 (dd, 1H, J = 3. 95 Hz, J = 9. 56 Hz), 6. 99 - 7. 14 (m, 3H), 9. 53 (s, 1H), 11. 67 (s, 1H)。

【0390】 実施例111

5-(N-(2-フラニルメチル)カルバモイルメチル)-2-イソプロピリデンヒドラゾノチアゾリジン-4-オン

4-アミノ安息香酸エチルエステルの代わりに、2-フラニルメチルアミニンを用い、実施例9と同様にして、上

(42)

81

記目的化合物を得た。

【0391】NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1.94 (2s, 6H), 2.62 (dd, 1H, J<sub>gem</sub> = 16.17 Hz, J = 9.57 Hz), 2.94 (d d, 1H, J = 3.96 Hz), 4.21–4.34 (m, 3H), 6.25–7.58 (m, 3H), 8.50 (t, 1H, J = 5.28 Hz), 11.71 (br s, 1H)。

## 【0392】実施例112

5-[N-(2,6-ジメチルフェニル)カルバモイルメチル]-2-イソプロピリデンヒドラゾノチアゾリジン-4-オン

4-アミノ安息香酸エチルエステルの代わりに、2,6-ジメチルアニリンを用い、実施例9と同様にして、上記目的化合物を得た。

【0393】NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1.95 (s, 6H), 2.13 (s, 6H), 2.85 (dd, 1H, J = 9.57 Hz, J = 16.17 Hz), 3.18 (dd, 1H, J = 3.96 Hz, J = 16.17 Hz), 4.33 (dd, 1H, J = 3.63 Hz, J = 9.56 Hz), 7.06 (s, 3H), 9.44 (s, 1H), 11.68 (br s, 1H)。

## 【0394】実施例113

2-イソプロピリデンヒドラゾノ-5-[N-(2-メトキシ-5-メトキシカルボニルフェニル)カルバモイルメチル]チアゾリジン-4-オン

4-アミノ安息香酸エチルエステルの代わりに、3-アミノ-4-メトキシ安息香酸メチルエステルを用い、実施例9と同様にして上記目的化合物を得た。

【0395】NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1.94 (s, 3H), 1.95 (s, 3H), 2.96 (dd, 1H, J<sub>gem</sub> = 16.82 Hz, J = 8.91 Hz), 3.82 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 4.32 (dd, 1H, J = 3.95 Hz), 7.15–8.62 (m, 3H, フェニル), 9.53 (br s, 1H), 11.69 (br s, 1H)。

## 【0396】実施例114

5-[N-(5-カルボキシ-2-メトキシフェニル)カルバモイルメチル]-2-イソプロピリデンヒドラゾノチアゾリジン-4-オン

実施例113で製造した2-イソプロピリデンヒドラゾノ-5-[N-(2-メトキシ-5-メトキシカルボニルフェニル)カルバモイルメチル]チアゾリジン-4-オンを出発原料として用い、実施例14と同様にして、上記目的化合物を得た。

【0397】NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1.94 (s, 3H), 1.95 (s, 3H), 2.95 (dd, 1H, J<sub>gem</sub> = 16.82 Hz, J = 9.24 Hz), 3.28 (dd, 1H, J = 3.63 H

特開平7-133264

82

z), 4.31 (dd, 1H), 7.11–8.57 (m, 3H, フェニル), 9.50 (br s, 1H)。

## 【0398】実施例115

5-[N-(4,5-ジメトキシ-2-エトキシカルボニルフェニル)カルバモイルメチル]-2-イソプロピリデンヒドラゾノチアゾリジン-4-オン

4-アミノ安息香酸エチルエステルの代わりに、2-アミノ-4,5-ジメトキシ安息香酸エチルエステルを用い、実施例9と同様にして上記目的化合物を得た。

【0399】NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1.33 (t, 3H, J = 6.93 Hz), 1.93 (s, 3H), 1.95 (s, 3H), 3.01 (dd, 1H, J = 9.24 Hz, J = 16.83 Hz), 3.20 (dd, 1H, J = 3.96 Hz, J = 16.83 Hz), 3.77 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 4.27–4.35 (m, 3H), 7.39 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 10.73 (s, 1H), 11.71 (br s, 1H)。

## 【0400】実施例116

5-[N-(2-カルボキシ-4,5-ジメトキシフェニル)カルバモイルメチル]-2-イソプロピリデンヒドラゾノチアゾリジン-4-オン

実施例115で製造した5-[N-(4,5-ジメトキシ-2-エトキシカルボニルフェニル)カルバモイルメチル]-2-イソプロピリデンヒドラゾノチアゾリジン-4-オンを出発原料として用い、実施例14と同様にして、上記目的化合物を得た。

【0401】NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1.94 (s, 3H), 1.95 (s, 3H), 3.02 (dd, 1H, J = 8.91 Hz, J = 16.50 Hz), 3.19 (dd, 1H, J = 3.96 Hz, J = 6.83 Hz), 3.76 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 4.33 (dd, 1H, J = 3.63 Hz), 8.90 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 11.54 (br s, 1H)。

## 【0402】実施例117

5-[N-(2-ベンジルオキシカルボニル)-4-メトキシカルボニルエチル]カルバモイルメチル]-2-イソプロピリデンヒドラゾノチアゾリジン-4-オン

4-アミノ安息香酸エチルエステルの代わりに、L-アスパラギン酸α-メチル、β-ベンジルエチルエステルを用い、実施例9と同様にして上記目的化合物を得た。

【0403】NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1.92 (s, 3H), 1.93 (s, 3H), 2.57–2.99 (m, 2H), 3.61 (s, 3H), 4.18–4.35 (m, 1H), 4.69 (dd, 1H, J = 6.93 Hz, J = 13.53 Hz), 5.11 (s, 2H), 7.36 (br s, 5H), 8.65 (dd, 1H, J = 3.30 Hz, J = 7.59 Hz)

(43)

83

z), 11. 67 (br s, 1H).

## 【0404】実施例118

5-[N-( $\alpha$ -エトキシカルボニルベンジル)カルバモイルメチル]-2-イソプロピリデンヒドラゾノチアゾリジン-4-オン

4-アミノ安息香酸エチルエステルの代わりに、DL-フェニルグリシンエチルエステルを用い、実施例9と同様にして上記目的化合物を得た。

【0405】NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1. 10-1. 14 (m, 3H), 1. 93 (s, 3H), 1. 94 (s, 3H), 2. 66-2. 76 (m, 1H), 2. 99-3. 09 (m, 1H), 4. 04-4. 13 (m, 2H), 4. 15-4. 25 (m, 1H), 5. 38 (t, 1H, J=5. 27Hz), 7. 38 (s, 5H), 8. 91 (t, 1H, J=6. 27Hz), 11. 65 (br s, 1H).

## 【0406】実施例119

5-[N-( $\alpha$ -カルボキシベンジル)カルバモイルメチル]-2-イソプロピリデンヒドラゾノチアゾリジン-4-オン実施例118で製造した5-[N-( $\alpha$ -エトキシカルボニルベンジル)カルバモイルメチル]-2-イソプロピリデンヒドラゾノチアゾリジン-4-オンを出発原料として用い、実施例14と同様にして、上記目的化合物を得た。【0407】NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1. 93 (s, 3H), 1. 94 (s, 3H), 2. 69 (dd, 1H, J=10. 23Hz, J=16. 50Hz), 3. 07 (dd, 1H, J=3. 63Hz, J=16. 83Hz), 4. 22 (dd, 1H, J=3. 63Hz, J=10. 22Hz), 5. 34 (d, 1H, J=7. 59Hz), 7. 32-7. 39 (m, 5H), 8. 84 (d, 1H, J=7. 26Hz).

## 【0408】実施例120

5-[N-(2-ヒドロキシ-5-メトキシカルボニルフェニル)カルバモイルメチル]-2-イソプロピリデンヒドラゾノチアゾリジン-4-オン

4-アミノ安息香酸エチルエステルの代わりに、3-アミノ-4-ヒドロキシ安息香酸メチルエステルを用い、実施例9と同様にして上記目的化合物を得た。

【0409】NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1. 94 (s, 3H), 1. 95 (s, 3H), 2. 97 (dd, 1H, J<sub>gem</sub>=16. 82Hz, J=9. 24Hz), 3. 28 (dd, 1H, J=3. 96Hz), 3. 80 (s, 3H), 4. 32 (dd, 1H), 6. 94-8. 54 (m, 3H, フェニル), 9. 47 (br s, 1H), 10. 83 (br s, 1H), 11. 69 (br s, 1H).

## 【0410】実施例121

5-[N-(5-カルボキシ-2-ヒドロキシフェニ

特開平7-133264

84

ル)カルバモイルメチル]-2-イソプロピリデンヒドラゾノチアゾリジン-4-オン  
実施例120で製造した5-[N-(2-ヒドロキシ-5-メトキシカルボニルフェニル)カルバモイルメチル]-2-イソプロピリデンヒドラゾノチアゾリジン-4-オンを出発原料として用い、実施例14と同様にして上記目的化合物を得た。【0411】NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1. 94 (s, 3H), 1. 95 (s, 3H), 2. 98 (dd, 1H, J=16. 49Hz, J=8. 91Hz), 3. 27 (dd, 1H, J=16. 49Hz, J=3. 96Hz), 4. 32 (dd, 1H, J=8. 91Hz, J=3. 96Hz), 6. 99-8. 74 (m, 3H), 9. 48 (br s, 1H), 10. 86 (br s, 1H), 11. 52 (br s, 1H).

## 【0412】実施例122

5-[N-(4-フルオロフェニル)カルバモイルメチル]-2-イソプロピリデンヒドラゾノチアゾリジン-4-オン

20 4-アミノ安息香酸エチルエステルの代わりに、4-フルオロアニリンを用い、実施例9と同様にして上記目的化合物を得た。

【0413】NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1. 94 (s, 3H), 1. 95 (s, 3H), 2. 85 (dd, 1H, J<sub>gem</sub>=16. 49Hz, J=9. 24Hz), 3. 14 (dd, J=3. 96Hz), 4. 32 (dd, 1H), 7. 11-7. 60 (m, 4H, フェニル), 10. 17 (br s, 1H), 11. 69 (br s, 1H).

## 【0414】実施例123

5-[N-(2-カルボキシ-4-メチルフェニル)カルバモイルメチル]-2-イソプロピリデンヒドラゾノチアゾリジン-4-オン

実施例80で製造した5-カルボキシメチル-2-イソプロピリデンヒドラゾノイミダゾリジン-4-オン及び2-アミノ-5-メチル安息香酸メチルエステルを出発原料として用い、実施例9と同様にして、2-イソプロピリデンヒドラゾノ-5-[N-(2-メトキシカルボニル-4-メチルフェニル)カルバモイルメチルイミダゾリジン-4-オンを製造した。これを実施例14と同様に操作して、上記目的化合物を得た。

【0415】NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1. 89 (s, 3H), 1. 91 (s, 3H), 2. 29 (s, 3H), 2. 77-2. 81 (m, 2H), 4. 25 (t, 1H, J=5. 61Hz), 7. 38 (d d, 1H, J=1. 98Hz, J=8. 57Hz), 7. 78 (d, 1H, J=1. 98Hz), 8. 31 (d, 1H, J=8. 25Hz), 11. 13 (s, 1H).

## 【0416】実施例124

(44)

85

5-[N-(4-ヒドロキシ-2-メトキカルボニルフェニル)カルバモイルメチル]-2-イソプロピリデンヒドラゾノチアゾリジン-4-オン  
4-アミノ安息香酸エチルエステルの代わりに、2-アミノ-5-ヒドロキシ安息香酸メチルエステルを用い、実施例9と同様にして上記目的化合物を得た。

【0417】NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1.93 (s, 3H), 1.94 (s, 3H), 2.88 (dd, 1H, J<sub>gem</sub>=16.50Hz, J=9.24Hz), 3.13 (dd, 1H, J=3.96Hz), 3.81 (s, 3H), 4.28 (dd, 1H), 6.96-7.74 (m, 3H, フェニル), 9.69 (brs, 1H), 10.15 (brs, 1H), 11.68 (brs, 1H)。

【0418】実施例125

5-[N-(2-カルボキシ-4-ヒドロキシフェニル)カルバモイルメチル]-2-イソプロピリデンヒドラゾノチアゾリジン-4-オン

実施例124で製造した5-[N-(4-ヒドロキシ-2-メトキカルボニルフェニル)カルバモイルメチル]-2-イソプロピリデンヒドラゾノチアゾリジン-4-オンを出発原料として用い、実施例14と同様にして、上記目的化合物を得た。

【0419】NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1.94 (s, 6H), 2.93 (dd, 1H, J<sub>gem</sub>=16.50Hz, J=9.23Hz), 3.14 (m, 1H), 4.29-4.31 (m, 1H), 6.97-8.09 (m, 3H, フェニル), 9.60 (brs, 1H), 10.67 (brs, 1H), 11.68 (brs, 1H)。

【0420】実施例126

5-[N-[4-[(6-アセトキシ-2,5,7,8-テトラメチルクロマン-2-イル)メトキシ]フェニル]カルバモイルメチル]-2-イソプロピリデンヒドラゾノチアゾリジン-4-オン

4-アミノ安息香酸エチルエステルの代わりに、T. Yoshioka, T. Fujita, T. Kanai, Y. Aizawa, T. Kurumada, K. Hasegawa, H. Horikoshi, J. Med. Chem., 32, 421 (1989) に従って製造した6-アセトキシ-2-[(4-アミノフェノキシ)メチル]-2,5,7,8-テトラメチルクロマンを用い、実施例9と同様にして上記目的化合物を得た。

【0421】NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1.33 (s, 3H), 1.8-2.1 (m, 17H), 2.30 (s, 3H), 2.62 (t, 2H, J=6.60Hz), 2.82 (dd, 1H, J=9.57Hz, J=16.49Hz), 3.12 (dd, 1H, J=3.96Hz, J=16.49Hz), 3.97 (q, 2H), 4.31 (dd, 1H, J=3.96Hz)

特開平7-133264

86

z, J=9.57Hz), 6.92 (d, 2H, J=8.90Hz), 7.45 (d, 2H, J=9.24Hz), 9.97 (s, 1H), 11.69 (brs, 1H)。

【0422】実施例127

5-[N-[4-[(6-ヒドロキシ-2,5,7,8-テトラメチルクロマン-2-イル)メトキシ]フェニル]カルバモイルメチル]-2-イソプロピリデンヒドラゾノチアゾリジン-4-オン

10 実施例126で製造した5-[N-[4-[(6-アセトキシ-2,5,7,8-テトラメチルクロマン-2-イル)メトキシ]フェニル]カルバモイルメチル]-2-イソプロピリデンヒドラゾノチアゾリジン-4-オン0.6gをメタノール10mlに溶かし、1N水酸化ナトリウム水溶液を加えて、室温で2時間搅拌した。反応液を酢酸エチル-0.1N塩酸の混合液で抽出した。有機層をとり、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥後、溶媒を減圧下留去した。淡黄色の無定形粉末として、上記目的化合物を0.49g得た。

20 【0423】NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1.29 (s, 3H), 1.8-2.1 (m, 17H), 2.56 (t, 2H), 2.82 (dd, 1H, J=9.57Hz, J=16.49Hz), 3.12 (dd, 1H, J=3.63Hz, J=16.49Hz), 3.92 (q, 2H), 4.31 (dd, 1H, J=3.63Hz, J=9.57Hz), 6.91 (d, 2H, J=9.24Hz), 7.45 (d, 2H, J=8.91Hz), 9.96 (s, 1H), 11.70 (brs, 1H)。

30 【0424】実施例128

2-イソプロピリデンヒドラゾノ-5-[N-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]カルバモイルメチル]チアゾリジン-4-オン

4-アミノ安息香酸エチルエステルの代わりに、3-(トリフルオロメチル)アニリンを用い、実施例9と同様にして上記目的化合物を得た。

【0425】NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1.94, 1.95 (s, s, 6H), 2.92 (dd, 1H, J=9.23Hz, 16.83Hz), 3.18 (dd, 1H, J=3.96Hz, 16.83Hz), 4.34 (dd, 1H, J=3.96Hz, 9.23Hz), 7.41 (d, 1H, J=7.59Hz), 7.56 (t, 1H, J=7.92Hz), 7.72 (d, 1H, J=8.25Hz), 8.07 (s, 1H), 10.47 (s, 1H), 11.72 (brs, 1H)。

【0426】実施例129

2-イソプロピリデンヒドラゾノ-5-[N-(4-メトキシ-2-メチルフェニル)カルバモイルメチル]チアゾリジン-4-オン

50 4-アミノ安息香酸エチルエステルの代わりに、4-メ

(45)

87

トキシ-2-メチルアニリンを用い、実施例9と同様にして上記目的化合物を得た。

【0427】NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1.94 (s, 6H), 2.15 (s, 3H), 2.81 (dd, 1H, J<sub>gem</sub>=16.16Hz, J=9.5Hz), 3.15 (dd, 1H, J=3.96Hz), 3.72 (s, 3H), 4.30 (dd, 1H), 6.70-7.20 (m, 3H, フェニル), 9.38 (brs, 1H), 11.68 (brs, 1H)。

#### 【0428】実施例130

5-[N-(4-フルオロ-2-メトキシカルボニルフェニル)カルバモイルメチル]-2-イソプロピリデンヒドラゾノチアゾリジン-4-オン

4-アミノ安息香酸エチルエステルの代わりに、2-アミノ-5フルオロ安息香酸メチルエステルを用い、実施例9と同様にして上記目的化合物を得た。

【0429】NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1.93 (s, 3H), 1.94 (s, 3H), 2.95 (dd, 1H, J<sub>gem</sub>=16.50Hz, J=9.24Hz), 3.18 (dd, 1H, J=3.96Hz), 3.84 (s, 3H), 4.31 (dd, 1H), 7.45-7.98 (m, 3H, フェニル), 10.39 (brs, 1H), 11.70 (brs, 1H)。

#### 【0430】実施例131

5-[N-(2-カルボキシ-4-フルオロフェニル)カルバモイルメチル]-2-イソプロピリデンヒドラゾノチアゾリジン-4-オン

実施例130で製造した5-[N-(4-フルオロ-2-メトキシカルボニルフェニル)カルバモイルメチル]-2-イソプロピリデンヒドラゾノチアゾリジン-4-オンを出発原料として用い、実施例14と同様にして、上記目的化合物を得た。

【0431】NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1.94 (s, 3H), 1.95 (s, 3H), 3.01 (dd, 1H, J<sub>gem</sub>=16.83Hz, J=8.90Hz), 3.20 (dd, 1H, J=3.96Hz), 4.32 (dd, 1H), 7.44-8.34 (m, 3H, フェニル), 10.91 (brs, 1H), 11.60 (brs, 1H)。

#### 【0432】実施例132

5-[N-(3-フルオロ-2-メトキシカルボニルフェニル)カルバモイルメチル]-2-イソプロピリデンヒドラゾノチアゾリジン-4-オン

4-アミノ安息香酸エチルエステルの代わりに、2-アミノ-6フルオロ安息香酸メチルエステルを用い、実施例9と同様にして上記目的化合物を得た。

【0433】NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1.94 (s, 3H), 1.95 (s, 3H), 2.86

特開平7-133264

88

(dd, 1H, J<sub>gem</sub>=16.82Hz, J=9.24Hz), 3.14 (dd, 1H, J=3.63Hz), 3.79 (s, 3H), 4.28 (dd, 1H), 7.08-7.57 (m, 3H, フェニル), 10.21 (brs, 1H), 11.68 (brs, 1H)。

#### 【0434】実施例133

5-[N-(2-カルボキシ-3-フルオロフェニル)カルバモイルメチル]-2-イソプロピリデンヒドラゾノチアゾリジン-4-オン

実施例132で製造した5-[N-(3-フルオロ-2-メトキシカルボニルフェニル)カルバモイルメチル]-2-イソプロピリデンヒドラゾノチアゾリジン-4-オンを出発原料として用い、実施例14と同様にして、上記目的化合物を得た。

【0435】NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1.94 (2s, 6H), 2.88 (dd, 1H, J<sub>gem</sub>=16.50Hz, J=9.57Hz), 3.17 (dd, 1H, J=3.63Hz), 4.29 (dd, 1H), 7.04-7.59 (m, 3H, フェニル), 10.26 (brs, 1H), 11.75 (brs, 1H)。

#### 【0436】実施例134

2-イソプロピリデンヒドラゾノ-5-[N-(2-メトキシカルボニル-5-メチルフェニル)カルバモイルメチル]チアゾリジン-4-オン

4-アミノ安息香酸エチルエステルの代わりに、2-アミノ-4-メチル安息香酸メチルエステルを用い、実施例9と同様にして上記目的化合物を得た。

【0437】NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1.93 (s, 3H), 1.95 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 3.01 (dd, 1H, J<sub>gem</sub>=16.50Hz, J=8.91Hz), 3.20 (dd, 1H, J=3.96Hz), 3.84 (s, 3H), 4.31 (dd, 1H), 7.02-8.04 (m, 3H, フェニル)。

#### 【0438】実施例135

5-[N-(2-カルボキシ-5-メチルフェニル)カルバモイルメチル]-2-イソプロピリデンヒドラゾノチアゾリジン-4-オン

実施例134で製造した2-イソプロピリデンヒドラゾノ-5-[N-(2-メトキシカルボニル-5-メチルフェニル)カルバモイルメチル]チアゾリジン-4-オンを出発原料として用い、実施例14と同様にして、上記目的化合物を得た。

【0439】NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1.94 (s, 3H), 1.95 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 3.05 (dd, J<sub>gem</sub>=16.50Hz, J=8.58Hz), 3.20 (m, 1H), 4.32 (dd, 1H, J=3.96Hz), 6.97

(46)

89

-8. 28 (m, 3H, フェニル), 11. 18 (br s, 1H), 11. 73 (br s, 1H), 13. 42 (br s, 1H)。

## 【0440】実施例136

2-イソプロピリデンヒドラゾノ-5-[N-(3-メトキシカルボニル-5-(トリフルオロメチル)フェニル)カルバモイルメチル]チアゾリジン-4-オン

4-アミノ安息香酸エチルエステルの代わりに、3-アミノ-5-(トリフルオロメチル)安息香酸メチルエステルを用い、実施例9と同様にして上記目的化合物を得た。

【0441】NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1. 94 (s, 3H), 1. 95 (s, 3H), 2. 96 (dd, 1H, J<sub>gem</sub>=16. 82Hz, J=8. 9 Hz), 3. 19 (dd, 1H, J=3. 96Hz), 3. 91 (s, 3H), 4. 35 (dd, 1H), 7. 87 (br s, 1H), 8. 26 (br s, 1H), 8. 42 (br s, 1H), 10. 71 (br s, 1H), 11. 72 (br s, 1H)。

## 【0442】実施例137

5-[N-(3-カルボキシ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)カルバモイルメチル]-2-イソプロピリデンヒドラゾノチアゾリジン-4-オン

実施例136で製造した2-イソプロピリデンヒドラゾノ-5-[N-(3-メトキシカルボニル-5-トリフルオロメチル)フェニル)カルバモイルメチル]チアゾリジン-4-オンを出発原料として用い、実施例14と同様にして、上記目的化合物を得た。

【0443】NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1. 94 (s, 3H), 1. 95 (s, 3H), 2. 96 (dd, 1H, J<sub>gem</sub>=16. 49Hz, J=8. 9 Hz), 3. 20 (dd, 1H, J=3. 96Hz), 4. 35 (dd, 1H), 7. 85 (br s, 1H), 8. 26 (br s, 1H), 8. 37 (br s, 1H), 10. 68 (br s, 1H), 11. 76 (br s, 1H)。

## 【0444】実施例138

2-イソプロピリデンヒドラゾノ-5-[N-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)カルバモイルメチル]チアゾリジン-4-オン

4-アミノ安息香酸エチルエステルの代わりに、4-(トリフルオロメチル)アニリンを用い、実施例9と同様にして上記目的化合物を得た。

【0445】NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1. 93 (s, 3H), 1. 95 (s, 3H), 2. 93 (dd, 1H, J<sub>gem</sub>=16. 50Hz, J=9. 2 Hz), 3. 20 (dd, 1H, J=3. 96Hz), 4. 35 (dd, 1H), 7. 66-7. 79 (m, 4H, フェニル), 10. 49 (br s, 1H), 11. 71 (br s, 1H)。

特開平7-133264

90

## 【0446】実施例139

2-イソプロピリデンヒドラゾノ-5-[N-(4-メトキシ-2-メトキシカルボニルフェニル)カルバモイルメチル]チアゾリジン-4-オン

4-アミノ安息香酸エチルエステルの代わりに、2-アミノ-5-メトキシ安息香酸メチルエステルを用い、実施例9と同様にして上記目的化合物を得た。

【0447】NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1.

93 (s, 3H), 1. 94 (s, 3H), 2. 91 (dd, 1H, J=16. 50Hz, J=9. 24Hz), 3. 16 (dd, 1H, J=16. 50Hz, J=3. 63Hz), 3. 78 (s, 3H), 3. 83 (s, 3H), 4. 30 (dd, 1H, J=9. 24Hz, J=3. 63Hz), 7. 17-7. 84 (m, 3H, フェニル), 10. 24 (br s, 1H), 11. 70 (br s, 1H)。

## 【0448】実施例140

5-[N-(2-カルボキシ-4-メトキシフェニル)カルバモイルメチル]-2-イソプロピリデンヒドラゾ

## 20 ノチアゾリジン-4-オン

実施例139で製造した2-イソプロピリデンヒドラゾノ-5-[N-(4-メトキシ-2-メトキシカルボニルフェニル)カルバモイルメチル]チアゾリジン-4-オンを出発原料として用い、実施例14と同様にして、上記目的化合物を得た。

【0449】NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1.

93 (s, 3H), 1. 94 (s, 3H), 2. 96 (dd, 1H, J=16. 50Hz, J=9. 24Hz), 3. 17 (dd, 1H, J=16. 50Hz, J=3. 63Hz), 3. 77 (s, 3H), 4. 31 (dd, 1H, J=9. 24Hz, J=3. 63Hz), 7. 17-8. 21 (m, 3H, フェニル), 10. 76 (br s, 1H), 11. 72 (br s, 1H), 13. 60 (br s, 1H)。

## 【0450】葉理試験

一般式(1)の化合物のメイラード反応阻害作用は以下に述べるスクリーニング系により確認された。

## 【0451】リゾチームとフルクトースを0. 2Mリソ酸ナトリウム緩衝液(pH 7. 4)にそれぞれ10mg

40 /ml, 100mMの濃度となるように溶解し、37°Cで3日間インキュベーションした後、一定量を取りだし SDS-PAGEを用い、電気泳動を行なった。電気泳動後、0. 2%クマーシー ブリリアント ブルー-R-250で染色後、デンシトメーターにより二量体の生成量を定量した。

【0452】供試化合物はインキュベーション前に添加し、さまざまな濃度における二量体生成に対する抑制効果を調べて、IC<sub>50</sub>値を求めた。そして、グリケーション阻害剤として既知化合物であるアミノグアニジンを陽性対照とし、IC<sub>50</sub>値を用いた対アミノグアニジン比

(47)

特開平7-133264

92

91

(アミノグアニジンのIC<sub>50</sub>値/供試化合物のIC<sub>50</sub>値)を求めた。

【0453】供試化合物は以下の通りである。

【0454】1. 5-(4-ベンジルオキシベンジル)

-2-イソプロピリデンヒドラゾノイミダゾリジン-4-オン

2. 2-イソプロピリデンヒドラゾノ-5-メチルイミダゾリジン-4-オン

3. 5-ベンジル-2-イソプロピリデンヒドラゾノイミダゾリジン-4-オン

4. 5-(4-ヒドロキシベンジル)-2-イソプロピリデンヒドラゾノイミダゾリジン-4-オン

5. 5-(4-(2, 6-ジクロルベンジルオキシ)ベニジル)-2-イソプロピリデンヒドラゾノイミダゾリジン-4-オン

6. 5-(4-(4-クロルベンジルオキシ)ベニジル)-2-イソプロピリデンヒドラゾノイミダゾリジン-4-オン

7. 5-(4-ヒドロキシフェニル)-2-イソプロピリデンヒドラゾノイミダゾリジン-4-オン

8. 5-(4-ヒドロキシベンジル)-2-イソプロピリデンヒドラゾノ-3-(4-メトキシベンジル)イミダゾリジン-4-オン

9. 3-ベンジル-5-(4-ヒドロキシベンジル)-2-イソプロピリデンヒドラゾノイミダゾリジン-4-オン

10. 2-イソプロピリデンヒドラゾノ-5-(4-フェニルオキシベンジル)イミダゾリジン-4-オン

11. 2-イソプロピリデンヒドラゾノ-5-(4-メチルオキシベンジル)チアゾリジン-4-オン

12. 5-(4-ベンジルオキシベンジル)-2-イソプロピリデンヒドラゾノチアゾリジン-4-オン

13. 5-カルボキシメチル-2-イソプロピリデンヒドラゾノチアゾリジン-4-オン

14. 2-イソプロピリデンヒドラゾノ-5-(N-プロピルカルバモイルメチル)チアゾリジン-4-オン

15. 5-(N-(4-エトキシカルボニルフェニル)カルバモイルメチル)-2-イソプロピリデンヒドラゾノチアゾリジン-4-オン

16. 5-(N-(4-カルボキシフェニル)カルバモイルメチル)-2-イソプロピリデンヒドラゾノチアゾリジン-4-オン

17. 2-イソプロピリデンヒドラゾノ-5-[N-(2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-3-イル)カルバモイルメチル]チアゾリジン-4-オン

18. 5-(N-シクロヘキシカルバモイルメチル)-2-イソプロピリデンヒドラゾノチアゾリジン-4-オン

19. 5-(N-エトキシカルボニルメチルカルバモイルメチル)-2-イソプロピリデンヒドラゾノチアゾリジ

ン-4-オン

20. 5-カルボキシメチル-3-エトキシカルボニルメチル-2-イソプロピリデンヒドラゾノチアゾリジン-4-オン

21. 2-イソプロピリデンヒドラゾノ-3-フェニルチアゾリジン-4-オン

22. 2-イソプロピリデンヒドラゾノ-4-フェニルチアゾール

23. 2-イソプロピリデンヒドラゾノ-4-メチルチアゾール

24. 4-(4-クロルフェニル)-2-イソプロピリデンヒドラゾノチアゾール

25. 2-イソプロピリデンヒドラゾノ-4-(4-フェニルオキシ)チアゾール

26. 4-(3, 4-ジヒドロキシフェニル)-2-イソプロピリデンヒドラゾノチアゾール

27. 4-(4-(4-クロルベンジルオキシ)フェニル)-2-イソプロピリデンヒドラゾノチアゾール

28. 2-イソプロピリデンヒドラゾノ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾチアゾール

29. 9-ベンジルオキシメチル-1, 4, 5, 7-テトラアザビクロ[4, 3, 0]ノナン-5-エン-3, 8-ジョン

30. 5-(N-ベンジルカルバモイルメチル)-2-イソプロピリデンヒドラゾノチアゾリジン-4-オン

31. 5-(N-イソプロピルカルバモイルメチル)-2-イソプロピリデンヒドラゾノチアゾリジン-4-オン

32. 2-イソプロピリデンヒドラゾノ-5-(N-フェニルカルバモイルメチル)チアゾリジン-4-オン

33. 2-イソプロピリデンヒドラゾノ-5-(4-エトロベンジル)イミダゾリジン-4-オン

34. 5-[4-(4-クロルフェニルオキシ)ベンジル]-2-イソプロピリデンヒドラゾノチアゾリジン-4-オン

35. 5-(4-(シクロヘキシカルバモイルメチル)オキシ)ベンジル)-2-イソプロピリデンヒドラゾノイミダゾリジン-4-オン

36. 2-イソプロピリデンヒドラゾノ-5-[4-(2-チエニルメトキシ)ベンジル]イミダゾリジン-4-オン

37. 5-(4-ベンジルベンジル)-2-イソプロピリデンヒドラゾノイミダゾリジン-4-オン

38. 2-イソプロピリデンヒドラゾノ-5-[4-(2-フェニルエトキシ)ベンジル]イミダゾリジン-4-オン

39. 5-[4-(4-クロルベンゾイルアミノ)ベンジル]-2-イソプロピリデンヒドラゾノイミダゾリジン-4-オン

40. 5-(3-インドリルメチル)-2-イソプロピリデンヒドラゾノイミダゾリジン-4-オン

40

50

(48)

93

41. 5-(5-ヒドロキシ-3-インドリルメチル)-2-イソプロピリデンヒドラゾノイミダゾリジン-4-オン  
 42. 5-(3,4-ジヒドロキシベンジル)-2-イソプロピリデンヒドラゾノイミダゾリジン-4-オン  
 43. 2-イソプロピリデンヒドラゾノ-5-メトキシカルボニルメチルイミダゾリジン-4-オン  
 44. 5-ペンジルオキシカルボニルメチル-2-イソプロピリデンヒドラゾノイミダゾリジン-4-オン  
 45. 5-カルボキシメチル-2-イソプロピリデンヒドラゾノイミダゾリジン-4-オン  
 46. 2-イソプロピリデンヒドラゾノ-5-(N-フェニルカルバモイルメチル)イミダゾリジン-4-オン  
 47. 5-(N-カルボキシメチルカルバモイルメチル)-2-イソプロピリデンヒドラゾノチアゾリジン-4-オン  
 48. 2-イソプロピリデンヒドラゾノ-5-[4-(3-ビリジルメトキシ)ベンジル]チアゾリジン-4-オン  
 49. 5-[N-(3,4-ジフルオロフェニル)カルバモイルメチル]-2-イソプロピリデンヒドラゾノチアゾリジン-4-オン  
 50. 5-[N-(4-ペンジルオキシフェニル)カルバモイルメチル]-2-イソプロピリデンヒドラゾノチアゾリジン-4-オン  
 51. 5-[N-(4-クロルフェニル)カルバモイルメチル]-2-イソプロピリデンヒドラゾノチアゾリジン-4-オン  
 52. 2-イソプロピリデンヒドラゾノ-5-[N-(4-メトキシフェニル)カルバモイルメチル]チアゾリジン-4-オン  
 53. 2-イソプロピリデンヒドラゾノ-5-[N-(4-メチルフェニル)カルバモイルメチル]チアゾリジン-4-オン  
 54. 5-[N-(2-カルボキシ-4-メチルフェニル)カルバモイルメチル]-2-イソプロピリデンヒドラゾノチアゾリジン-4-オン  
 55. 2-イソプロピリデンヒドラゾノ-5-[N-(4-メチルオキシフェニル)カルバモイルメチル]チアゾリジン-4-オン  
 56. 5-[N-(4-ブロムフェニル)カルバモイルメチル]-2-イソプロピリデンヒドラゾノチアゾリジン-4-オン  
 57. 2-イソプロピリデンヒドラゾノ-5-[N-(3,4,5-トリクロルフェニル)カルバモイルメチル]チアゾリジン-4-オン  
 58. 2-イソプロピリデンヒドラゾノ-5-[N-(3,4-メチレンジオキシフェニル)カルバモイルメチル]チアゾリジン-4-オン  
 59. 2-イソプロピリデンヒドラゾノ-5-[N-(1-

特開平7-133264

94

- ナフチル)カルバモイルメチル]チアゾリジン-4-オン  
 60. 5-[N-(3,5-ジクロルフェニル)カルバモイルメチル]-2-イソプロピリデンヒドラゾノチアゾリジン-4-オン  
 61. 3-エトキシカルボニルメチル-5-(N-フェニルカルバモイルメチル)-2-イソプロピリデンヒドラゾノチアゾリジン-4-オン  
 62. 5-(4-ペンジルオキシカルボニルアミノブチル)-2-イソプロピリデンヒドラゾノイミダゾリジン-4-オン  
 63. 2-イソプロピリデンヒドラゾノ-5-(4-メトキシカルボニルアミノブチル)イミダゾリジン-4-オン  
 64. 5-(N-シクロプロビルカルバモイルメチル)-2-イソプロピリデンヒドラゾノイミダゾリジン-4-オン  
 65. 2-イソプロピリデンヒドラゾノ-5-(N-メチル-N-フェニルカルバモイルメチル)チアゾリジン-4-オン  
 66. 2-イソプロピリデンヒドラゾノ-5-[N-(3-ビリジルメチル)カルバモイルメチル]チアゾリジン-4-オン  
 67. 2-イソプロピリデンヒドラゾノ-5-(2-メチルプロピル)イミダゾリジン-4-オン  
 68. 2-イソプロピリデンヒドラゾノ-5-[N-(3-イミダゾール-1-イル)プロピルカルバモイルメチル]チアゾリジン-4-オン  
 69. 2-イソプロピリデンヒドラゾノ-5-(N-モルホリノカルバモイルメチル)チアゾリジン-4-オン  
 70. 2-イソプロピリデンヒドラゾノ-5-[N-(2-チエニルメチル)カルバモイルメチル]チアゾリジン-4-オン  
 71. 2-イソプロピリデンヒドラゾノ-5-[N-(4-モルホリノフェニル)カルバモイルメチル]チアゾリジン-4-オン  
 72. 2-イソプロピリデンヒドラゾノ-5-[N-(1-フェニルエチル)カルバモイルメチル]チアゾリジン-4-オン  
 73. 2-イソプロピリデンヒドラゾノ-5-[N-(1-フェニルエチル)カルバモイルメチル]イミダゾリジン-4-オン  
 74. 5-(4-ペンジルオキシベンジル)-2-ヒドラゾノイミダゾリジン-4-オン塩酸塩  
 75. 5-(4-ペンジルオキシベンジル)-2-(4-プロモベンゼンスルホノヒドラゾノイミダゾリジン-4-オン  
 76. 2-(4-アセトアミドベンゼンスルホノヒドラゾノ)-5-(4-ペンジルオキシベンジル)イミダゾリジン-4-オン

(49)

- 95  
 77. 2-シクロヘンチリデンヒドラゾノ-5-(4-ペ  
ンジルオキシベンジル)イミダゾリジン-4-オン  
 78. 5-(4-イミダゾリルメチル)-2-イソプロビ  
リデンヒドラゾノイミダゾリジン-4-オン  
 79. 5-イソプロピル-2-イソプロビリデンヒドラ  
ゾノイミダゾリジン-4-オン  
 80. 2-イソプロビリデンヒドラゾノ-5-(N-  
フェニルカルバモイル)エチル)イミダゾリジン-4  
-オン  
 81. 2-ヒドラゾノ-5-(N-フェニルカルバモイル  
メチル)チアゾリジン-4-オン  
 82. 2-ジシクロプロピルメチレンヒドラゾノ-5-  
(N-フェニルカルバモイルメチル)チアゾリジン-4  
-オン  
 83. 2-シクロヘキシルメチレンヒドラゾノ-5-(N-  
フェニルカルバモイルメチル)チアゾリジン-4-オン  
 84. 2-イソプロビリデンヒドラゾノ-5-(N-(2  
-メチル-5-メトキシカルボニルフェニル)カルバモ  
イルメチル)チアゾリジン-4-オン  
 85. 2-イソプロビリデンヒドラゾノ-5-(N-(2  
-メトキシカルボニル-4-メチルフェニル)カルバモ  
イルメチル)チアゾリジン-4-オン  
 86. 2-イソプロビリデンヒドラゾノ-4-トリフルオ  
ロメチルチアゾール  
 87. 4-エトキシカルボニルメチル-2-イソプロビリ  
デンヒドラゾノチアゾール  
 88. 4-カルボキシメチル-2-イソプロビリデンヒド  
ラゾノチアゾール  
 89. 2-イソプロビリデンヒドラゾノ-4-(3-ビリ  
ジル)チアゾール  
 90. 5-(N-(3,4-ジメトキシフェニル)カルバ  
モイルメチル)-2-イソプロビリデンヒドラゾノチア  
ゾリジン-4-オン  
 91. 5-(N-(5-カルボキシ-2-メチルフェニ  
ル)カルバモイルメチル)-2-イソプロビリデンヒド  
ラゾノチアゾリジン-4-オン  
 92. 5-(N-(2-カルボキシフェニル)カルバモイル  
メチル)-2-イソプロビリデンヒドラゾノチアゾリ  
ジン-4-オン  
 93. 2-イソプロビリデンヒドラゾノ-5-(N-(2  
-メトキシカルボニルフェニル)カルバモイルメチル)  
チアゾリジン-4-オン  
 94. 4-(N-(3,4-ジメトキシフェニル)カルバ  
モイルメチル)-2-イソプロビリデンヒドラゾノチア  
ゾール  
 95. 2-イソプロビリデンヒドラゾノ-4-(2-チア  
ゾリル)チアゾール  
 96. 2-イソプロビリデンヒドラゾノ-5-(N-(2  
-メトキシカルボニル-4-メチルフェニル)カルバモ

特開平7-133264

96

- イルメチル)イミダゾリジン-4-オン  
 97. 5-(N-(1-エトキシカルボニル-3-メチル  
ブチル)カルバモイルメチル)-2-イソプロビリデン  
ヒドラゾノチアゾリジン-4-オン  
 98. 4-(4-カルボキシフェニル)-2-イソプロビ  
リデンヒドラゾノチアゾール  
 99. 2-イソプロビリデンヒドラゾノ-4-(3-チエ  
ニル)チアゾール  
 100. 5-(N-(1-エトキシカルボニル-2-(4-ベ  
ンジルオキシフェニル)エチル)カルバモイルメチ  
ル)-2-イソプロビリデンヒドラゾノチアゾリジン  
-4-オン  
 101. 5-(N-(1-カルボキシ-2-(4-ベンジル  
オキシフェニル)エチル)カルバモイルメチル)-2-  
イソプロビリデンヒドラゾノチアゾリジン-4-オン  
 102. 2-イソプロビリデンヒドラゾノ-5-(N-(1  
-メトキシカルボニル-2-(3-インドリル)エチ  
ル)カルバモイルメチル)チアゾリジン-4-オン  
 103. 5-(N-(1-カルボキシ-3-メチルブチル)  
20 カルバモイルメチル)-2-イソプロビリデンヒドラゾ  
ノチアゾリジン-4-オン  
 104. 5-(N-(1-カルボキシ-2-(3-インドリ  
ル)エチル)カルバモイルメチル)-2-イソプロビリ  
デンヒドラゾノチアゾリジン-4-オン  
 105. 5-(N-(3-エトキシカルボニルフェニル)  
カルバモイルメチル)-2-イソプロビリデンヒドラゾ  
ノチアゾリジン-4-オン  
 106. 5-(N-(3-カルボキシフェニル)カルバモ  
イルメチル)-2-イソプロビリデンヒドラゾノチアゾリ  
ジン-4-オン  
 107. 2-イソプロビリデンヒドラゾノ-5-(N-(2  
-メトキシカルボニルメチルフェニル)カルバモイルメ  
チル)チアゾリジン-4-オン  
 108. 5-(N-(2-カルボキシメチルフェニル)カル  
バモイルメチル)-2-イソプロビリデンヒドラゾノチ  
アゾリジン-4-オン  
 109. 2-イソプロビリデンヒドラゾノ-5(R)-(N  
-フェニルカルバモイルメチル)チアゾリジン-4-オ  
ン  
 40 110. 2-イソプロビリデンヒドラゾノ-5(S)-(N  
-フェニルカルバモイルメチル)チアゾリジン-4-オ  
ン  
 111. 5-(N-(2-カルボキシ-4-クロルフェニ  
ル)カルバモイルメチル)-2-イソプロビリデンヒド  
ラゾノチアゾリジン-4-オン  
 112. 5-(N-(2,6-ジメチルフェニル)カルバ  
モイルメチル)-2-イソプロビリデンヒドラゾノチア  
ゾリジン-4-オン  
 113. 5-(N-(5-カルボキシ-2-メトキシフェ  
ニル)カルバモイルメチル)-2-イソプロビリデンヒ

特開平7-133264

98

供試化合物	アミノグアニジンのIC <sub>50</sub> 値
	供試化合物のIC <sub>50</sub> 値
1	3. 6
2	2. 8
3	1. 6
4	4. 8
5	8. 0
6	8. 3
7	1. 1
8	1. 8
9	1. 3
10	5. 4
11	1. 2
12	1. 1
13	2. 5
14	3. 1
15	1. 2
16	1. 9
17	3. 5
18	1. 5
19	4. 8
20	3. 0
21	0. 8
22	3. 1
23	3. 0
24	2. 8
25	1. 4
26	4. 4
27	1. 8
28	4. 4
29	0. 6
30	3. 5
31	2. 5
32	5. 5
33	2. 4
34	0. 6
35	0. 8
36	3. 5
37	1. 7
38	4. 2
39	1. 7
40	2. 6

30

【0455】

【表1】

97  
ドラゾンチアゾリジン-4-オン

114. 5-[N-(2-カルボキシ-4,5-ジメトキシフェニル)カルバモイルメチル]-2-イソプロピ

デンヒドラゾンチアゾリジン-4-オン

115. 2-イソプロピリデンヒドラゾン-5-[N-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]カルバモイルメチル]チアゾリジン-4-オン

116. 2-イソプロピリデンヒドラゾン-5-[N-(4-メトキシ-2-メチルフェニル)カルバモイルメチル]チアゾリジン-4-オン

117. 5-[N-(2-カルボキシ-4-フルオロフェニル)カルバモイルメチル]-2-イソプロピリデンヒ

ドラゾンチアゾリジン-4-オン

118. 5-[N-(3-フルオロ-2-メトキシカルボニルフェニル)カルバモイルメチル]-2-イソプロビ

リデンヒドラゾンチアゾリジン-4-オン

119. 5-[N-(2-カルボキシ-3-フルオロフェニル)カルバモイルメチル]-2-イソプロピリデンヒ

ドラゾンチアゾリジン-4-オン

120. 5-[N-(2-カルボキシ-5-メチルフェニル)カルバモイルメチル]-2-イソプロピリデンヒ

ドラゾンチアゾリジン-4-オン

結果を表1～表3に示す。

【0455】

【表1】

特開平7-133264

100

供試化合物	アミノグアニジンのIC <sub>50</sub> 値
	供試化合物のIC <sub>50</sub> 値
81	0.8
82	2.3
83	1.8
84	7.9
85	0.25
86	3.4
87	3.3
88	0.94
89	1.5
90	4.2
91	3.7
92	2.0
93	2.6
94	33.7
95	3.9
96	2.3
97	4.2
98	1.1
99	1.5
100	4.8
101	1.7
102	1.7
103	1.0
104	0.7
105	3.2
106	2.8
107	3.1
108	4.5
109	5.8
110	5.6
111	8.8
112	6.4
113	8.5
114	5.4
115	12.0
116	7.3
117	7.0
118	6.1
119	10.5
120	5.3

(51)

99

供試化合物	アミノグアニジンのIC <sub>50</sub> 値
	供試化合物のIC <sub>50</sub> 値
41	4.5
42	78.9
43	5.4
44	5.2
45	4.8
46	5.7
47	0.3
48	11.0
49	7.4
50	0.3
51	5.3
52	10.2
53	0.8
54	9.2
55	0.8
56	1.2
57	1.3
58	1.8
59	0.6
60	1.1
61	0.91
62	5.7
63	5.3
64	4.5
65	6.8
66	4.6
67	2.6
68	3.5
69	5.0
70	3.6
71	5.8
72	7.0
73	1.3
74	0.6
75	1.5
76	1.4
77	2.2
78	4.0
79	1.5
80	3.1

10

20

30

## 【0457】

## 【表3】

## 【0458】製剤例1

以下の各成分を常法により混合した後打綴して一錠中に  
50mgの活性成分を有する錠剤100錠を得た。

## 【0459】

5-(4-ベンジルオキシベンジル)-2-イソプロ  
ピリデンヒドラゾノイミダゾリジン-4-オン 5g  
ラウリル硫酸ナトリウム 0.2g  
ステアリン酸マグネシウム 0.2g  
結晶セルロース 4.6g

## 40 製剤例2

5-[4-(4-クロルベンジルオキシ)ベンジル]  
-2-イソプロピリデンヒドラゾノイミダゾリジン-  
4-オン 5g  
ポリエチレングリコール(分子量:4000) 0.3g  
塩化ナトリウム 0.9g  
ポリオキシエチレン-ソルビタンモノオレエート 0.4  
g  
メタ重亜硫酸ナトリウム 0.1g  
メチルーバラベン 0.18g  
50 プロピルーバラベン 0.02g

(52)

特開平7-133264

101

102

注射用蒸留水 10.0 ml \*  
 上記バラベン類、メタ重亜硫酸ナトリウム及び塩化ナト  
 リウムを攪拌しながら80°Cで上記の約半量の蒸留水に  
 溶解させる。得られた溶液を40°Cまで冷却し、本発明  
 の有効成分化合物、次いでポリエチレングリコール及び\*

\* ポリオキシエチレンソルビタンモノオレエートを、上記  
 溶液中に溶解させる。次にその溶液に注射用蒸留水を加  
 えて最終の容量に調製し、適当なフィルターパーパーを  
 用いて滅菌滤過することにより滅菌して、注射剤を調製  
 する。

## フロントページの続き

(51) Int.Cl.*	識別記号	序内整理番号	F I	技術表示箇所
C 07 D 277/50				
277/54				
401/04	2 3 3			
403/06	2 0 9			
409/04	2 3 3			
417/04	2 1 3			
	2 3 3			
	3 3 3			
417/12	2 1 5			
487/04	1 4 4	7019-4C		
//(C 07 D 403/06				
209:00				
233:00)				
(C 07 D 487/04				
233:00				
253:00)				

(72)発明者 遠山 純子  
 滋賀県滋賀郡志賀町高城192-163

(72)発明者 杉山 和久  
 滋賀県大津市平津1丁目17番28号 セジュ  
 ル平津B-202

特開平7-133264

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第3部門第2区分

【発行日】平成8年(1996)10月15日

【公開番号】特開平7-133264

【公開日】平成7年(1995)5月23日

【年通号数】公開特許公報7-1333

【出願番号】特願平6-27096

【国際特許分類第6版】

C07D 233/88

A61K 31/415 ADP

31/425

31/44

31/47

C07D 277/50

277/54

401/04 233

403/06 209

409/04 233

417/04 213

233

333

417/12 215

487/04 144

//(C07D 403/06

209/00

233:00 )

(C07D 487/04

233:00

253:00 )

[ F I ]

C07D 233/88 7019-4C

A61K 31/415 ADP 9454-4C

31/425 9454-4C

31/44 9454-4C

31/47 9454-4C

C07D 277/50 9283-4C

277/54 9283-4C

401/04 233 7602-4C

403/06 209 7602-4C

409/04 233 7602-4C

417/04 213 7602-4C

特開平7-133264

233	7602-4C
333	7602-4C
417/12	215 7602-4C
487/04	144 7019-4C

## 【手続補正旨】

【提出日】平成7年6月26日

## 【手続補正1】

【補正対象官能基名】明細書

【補正対象項目名】特許請求の範囲

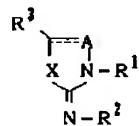
【補正方法】変更

## 【補正内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】一般式

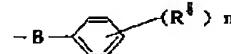
## 【化1】



〔式中、R<sup>3</sup>は水素原子、低級アルコキシカルボニル低級アルキル基、フェニル環上に置換基としてハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、低級アルキル基、低級アルコキシ基及び低級アルキルチオ基から選ばれる基を1～3個有することのあるフェニル低級アルキル基又は置換基としてハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、低級アルキル基、低級アルコキシ基及び低級アルキルチオ基から選ばれる基を1～3個有することのあるフェニル基を示す。R<sup>1</sup>はアミノ基、フェニル環上に置換基としてハロゲン原子、水酸基、アミノ基及び低級アルカノイルアミノ基から選ばれる基を有することのあるフェニルスルホニルアミノ基又は基-N=R<sup>4</sup>（R<sup>4</sup>は低級アルキリデン基、低級シクロアルキル基を1～2個有する低級アルキリデン基、低級シクロアルキリデン基、ジフェニル低級アルキリデン基又はフェニル低級アルキリデン基を示す）を示す。R<sup>2</sup>は水素原子；低級アルキル基；低級アルケニル基；フェニル低級アルコキシ低級アルキル基；水酸基を有することのあるフェニル基；金素原子及び硫黄原子からなる群より選ばれたヘテロ原子を1～2個有する5員もしくは6員の不飽和ヘテロ環低級アルキル基（該ヘテロ環はベンゼン環と縮合してもよく、該ヘテロ環上及び縮合したベンゼン環上に置換基として水酸基を有してもよい）；基-W-（NH）b-CO-OR<sup>5</sup>（Wは低級アルキレン基を示し、R<sup>5</sup>は水素原子、低級アルキル基、フェニル低級アルキル基を示し、bは0又は1を示す。）；基-Z-CO-R<sup>6</sup>（該基中Zは低級アルキレン基を示し、R<sup>6</sup>は基-Tyr（OR<sup>7</sup>）-OR<sup>8</sup>、基-Leu-OR<sup>9</sup>、基-Tyr-OR<sup>10</sup>、基

-Asp（OR<sup>11</sup>）-OR<sup>12</sup>、基-Ph-Gly-OR<sup>13</sup>（各基中R<sup>11</sup>及びR<sup>12</sup>は水素原子又はベンジル基、R<sup>13</sup>、R<sup>14</sup>、R<sup>15</sup>、R<sup>16</sup>及びR<sup>17</sup>は水素原子又は低級アルキル基である）又は基-N（R<sup>18</sup>）-R<sup>19</sup>（R<sup>18</sup>は低級アルキル基、カルボキシ低級アルキル基、低級アルコキシカルボニル低級アルキル基、フェニル低級アルキル基、低級シクロアルキル基、置換基としてハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基、フェニル低級アルコキシ基、低級アルキレンシオキシ基、モルホリノ基、ハロゲン化低級アルキル基、カルボキシ低級アルキル基、低級アルコキシカルボニル低級アルキル基、6-ヒドロキシ-2、5、7、8-テトラメチル-2-クロマニル-メチルオキシ基及び6-低級アルカノイルオキシ-2，5，7、8-テトラメチル-2-クロマニル-メチルオキシ基から選ばれる基を1～3個有することのあるフェニル基、オフチル基、3、4-ジヒドロカルボスチリル基、モルホリノ基、金素原子、酸素原子及び硫黄原子からなる群より選ばれたヘテロ原子を1～2個有する5員もしくは6員の不飽和ヘテロ環低級アルキル基を示し、R<sup>19</sup>は水素原子又は低級アルキル基を示す）；又は基

## 【化2】



〔Bは低級アルキレン基を示し、R<sup>4</sup>は水酸基、ニトロ基、アミノ基、ハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、フェニル基、フェニル低級アルキル基、低級アルキルチオ基、ハロゲン原子を有することのあるフェニルチオ基、フェニル低級アルキルチオ基、ハロゲン原子を1～3個有することのあるベンゾイルアミノ基又は基-O-D-R<sup>10</sup>（Dは低級アルキレン基を示し、R<sup>10</sup>はフェニル環上に置換基としてハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、低級アルキル基、低級アルコキシ基及び低級アルキルチオ基から選ばれる基を1～3個有することのあるフェニル基（該フェニル環はベンゼン環又はシクロヘキサン環と縮合してもよい）、金素原子、硫黄原子及び酸素原子からなる群より選ばれたヘテロ原子を1個有する5員又は6員の不饱和もしくは不饱和ヘテロ環基（該ヘテロ環はベンゼン環と縮合してもよく、該ヘテロ環上及び該ヘテロ環と縮合したベンゼン環上に置換基として水酸基及び低級アルキル基から選ばれる基を1～5

特開平7-133264

個有してもよい)、低級シクロアルキル基又はナフトキノン基を示す)を示し、nは0又は1~3の整数を示す)を示す。Xは-S-又は-N(R<sup>10</sup>)-(R<sup>11</sup>)は水素原子又は低級アルコキシカルボニル低級アルキル基を示す)を示す。

【化3】

は単結合又は二重結合を示す。但し

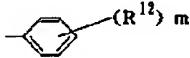
【化4】

が単結合を示す時はAはカルボニル基を示すものとし、

【化5】

が二重結合を示す時はAは=C(R<sup>11</sup>)-(R<sup>11</sup>)はハロゲン原子を1~3個有することのある低級アルキル基、低級アルコキシカルボニル低級アルキル基、カルボキシ低級アルキル基、ビリジル基、チエニル基、チアツリル基、フェニル環上に低級アルコキシ基を1~2個有することのあるフェニルカルバモイル低級アルキル基又は基

【化6】



(R<sup>12</sup>はハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、カルボキシ基、フェニルチオ基又はフェニル環上にハロゲン原子を1~3個有することのあるフェニル低級アルコキシ基を示し、mは0又は1~3の整数を示す)を示す)を示すものとする。また、上記R<sup>1</sup>とR<sup>10</sup>とは互いに結合して6~8員環を形成してもよい。(但しこの環を形成する場合には、Aはカルボニル基を示す)。但し、R<sup>1</sup>が水素原子を示し且つAがカルボニル基を示す場合には、R<sup>1</sup>は水素原子又は低級アルコキシカルボニル低級アルキル基を示してはならない。またR<sup>1</sup>とR<sup>11</sup>とは互いに結合して5~8員環を形成してもよい。)で示される化合物及びその塩から選ばれる化合物の少なくとも一つを有効成分として含有することを特徴とするメイラード反応阻害剤。

【請求項2】 Xが-S-であり、R<sup>1</sup>が水素原子であり、R<sup>1</sup>が基-N=R<sup>1</sup>であり、R<sup>1</sup>が基-Z-CO-R<sup>1</sup>であり。

【化7】

が単結合であり、Aがカルボニル基である請求項1に記載の化合物及びその塩から選ばれる化合物の少なくとも

一つを有効成分として含有することを特徴とするメイラード反応阻害剤。

【請求項3】 2-イソプロピリデンヒドラジノ-5-(N-フェニルカルバモイルメチル)チアゾリジン-4-オン及びその塩から選ばれる化合物の少なくとも一つを有効成分として含有することを特徴とするメイラード反応阻害剤。

【請求項4】 請求項1に記載の一般式(但し、R<sup>1</sup>とR<sup>10</sup>とが互いに結合して6~8員環を形成する場合には、Aはカルボニル基を示し、R<sup>1</sup>は水素原子を示してはならず、またR<sup>1</sup>が水素原子を示し且つAがカルボニル基を示す場合には、R<sup>1</sup>は水素原子又は低級アルコキシカルボニル低級アルキル基を示してはならず、更にR<sup>1</sup>が低級アルキル基、低級アルケニル基又は基-W-CO-O-R<sup>1</sup>を示す場合には、Xは-S-を示してはならず、更にまたR<sup>11</sup>が基

【化8】



を示す場合には、R<sup>1</sup>はアミノ基を示してはならず、更にまたR<sup>11</sup>は低級アルコキシカルボニル低級アルキル基又はチエニル基を示してはならない。)で表わされる化合物又はその塩。

【請求項5】 Xが-S-であり、R<sup>1</sup>が水素原子であり、R<sup>1</sup>が基-N=R<sup>1</sup>であり、R<sup>1</sup>が基-Z-CO-R<sup>1</sup>であり。

【化9】

が単結合であり、Aがカルボニル基である請求項4に記載の化合物又はその塩。

【請求項6】 2-イソプロピリデンヒドラジノ-5-(N-フェニルカルバモイルメチル)チアゾリジン-4-オン又はその塩。

【手続補正2】

【補正対象品類名】明細書

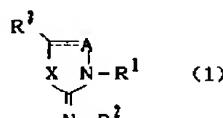
【補正対象項目名】0010

【補正方法】変更

【補正内容】

【0010】

【化10】



特開平7-133264

## 【手続補正3】

【補正対象官能類名】明細書  
 【補正対象項目名】0014  
 【補正方法】変更  
 【補正内容】  
 【0014】  
 【化1】



## 【手続補正4】

【補正対象官能類名】明細書  
 【補正対象項目名】0017  
 【補正方法】変更  
 【補正内容】  
 【0017】  
 【化12】

-----

## 【手続補正5】

【補正対象官能類名】明細書  
 【補正対象項目名】0019  
 【補正方法】変更  
 【補正内容】  
 【0019】  
 【化13】

## \* 【手続補正6】

【補正対象官能類名】明細書  
 【補正対象項目名】0021  
 【補正方法】変更  
 【補正内容】  
 【0021】  
 【化1】

-----

## 【手続補正7】

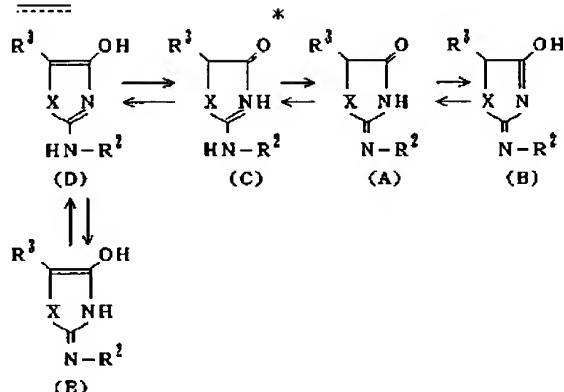
【補正対象官能類名】明細書  
 【補正対象項目名】0023  
 【補正方法】変更  
 【補正内容】  
 【0023】  
 【化1】



## 【手続補正8】

【補正対象官能類名】明細書  
 【補正対象項目名】0067  
 【補正方法】変更  
 【補正内容】  
 【0067】  
 【化16】

-----



## 【手続補正9】

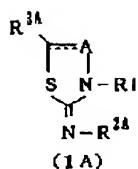
【補正対象官能類名】明細書  
 【補正対象項目名】0074  
 【補正方法】変更

## 【補正内容】

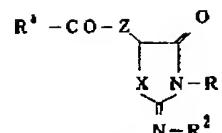
【0074】  
 【化1】

-補4-

特開平7-133264



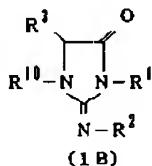
【補正内容】  
【0089】  
【化2\_1】



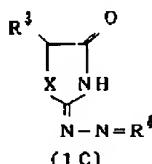
【手続補正14】  
【補正対象言類名】明細書  
【補正対象項目名】0092  
【補正方法】変更  
【補正内容】  
【0092】  
【化2\_2】

【手続補正10】  
【補正対象言類名】明細書  
【補正対象項目名】0076  
【補正方法】変更  
【補正内容】  
【0076】  
【化1\_8】

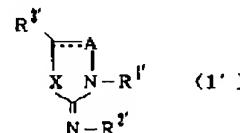
-----  
【手続補正11】  
【補正対象言類名】明細書  
【補正対象項目名】0081  
【補正方法】変更  
【補正内容】  
【0081】  
【化1\_9】



【手続補正12】  
【補正対象言類名】明細書  
【補正対象項目名】0085  
【補正方法】変更  
【補正内容】  
【0085】  
【化2\_0】



【手続補正13】  
【補正対象言類名】明細書  
【補正対象項目名】0089  
【補正方法】変更



【手続補正15】  
【補正対象言類名】明細書  
【補正対象項目名】0094  
【補正方法】変更  
【補正内容】  
【0094】  
【化2\_3】



【手続補正16】  
【補正対象言類名】明細書  
【補正対象項目名】0096  
【補正方法】変更  
【補正内容】  
【0096】  
【化2\_4】

-----  
【手続補正17】  
【補正対象言類名】明細書  
【補正対象項目名】0098  
【補正方法】変更  
【補正内容】

特開平7-133264

【0098】

【化25】

【手続補正18】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0100

【補正方法】変更

【補正内容】

【0100】

【化26】

【手続補正19】

【補正対象書類名】明細書

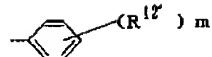
【補正対象項目名】0102

\* 【補正方法】変更

【補正内容】

【0102】

【化27】



【手続補正20】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0105

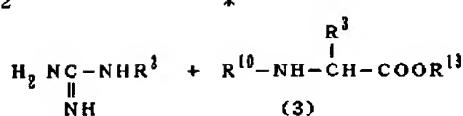
【補正方法】変更

【補正内容】

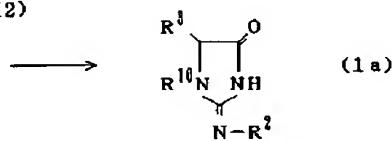
【0105】

【化28】

\*



(2)



【手続補正21】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0109

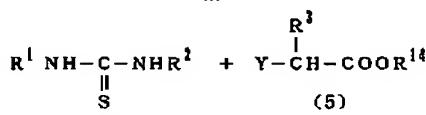
【補正方法】変更

\* 【補正内容】

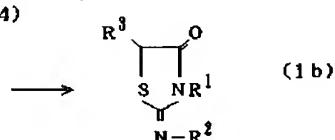
【0109】

【化29】

※



(4)



【手続補正22】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0113

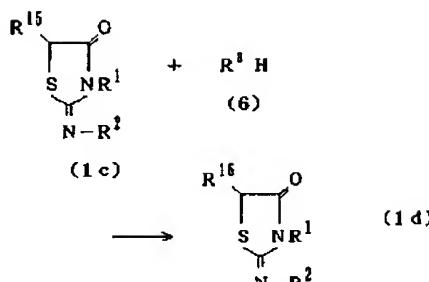
【補正方法】変更

【補正内容】

【0113】

【化30】

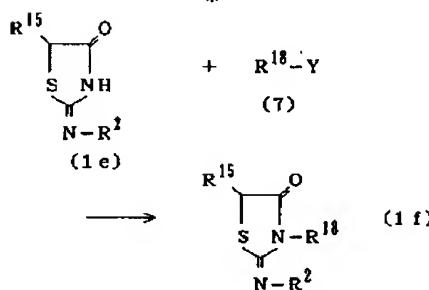
特開平7-133264



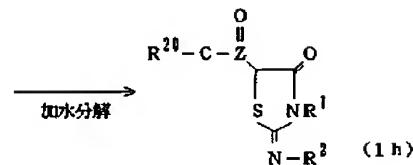
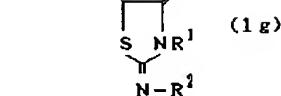
【手続補正23】  
 【補正対象品類名】明細書  
 【補正対象項目名】0121  
 【補正方法】変更

\* 【補正内容】  
 【0121】  
 【化31】

\*



【手続補正24】  
 【補正対象品類名】明細書  
 【補正対象項目名】0125  
 【補正方法】変更  
 【補正内容】  
 【0125】  
 【化32】

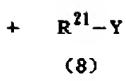
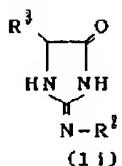


【手続補正25】  
 【補正対象品類名】明細書  
 【補正対象項目名】0128  
 【補正方法】変更  
 【補正内容】  
 【0128】

-補7-

特開平7-133264

【化33】



\* 【手続補正26】

【補正対象官能基】明細書

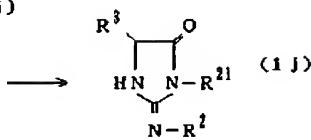
【補正対象項目名】0131

【補正方法】変更

【補正内容】

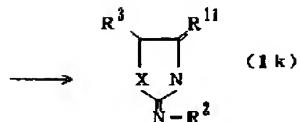
【0131】

【化34】



(9)

(10)



【手続補正27】

【補正対象官能基】明細書

【補正対象項目名】0134

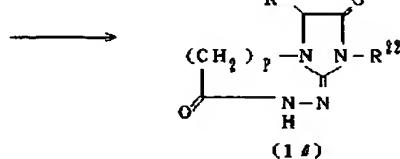
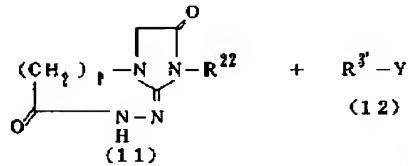
【補正方法】変更

\* 【補正内容】

【0134】

【化35】

※



【手続補正28】

【補正対象官能基】明細書

【補正対象項目名】0137

【補正方法】変更

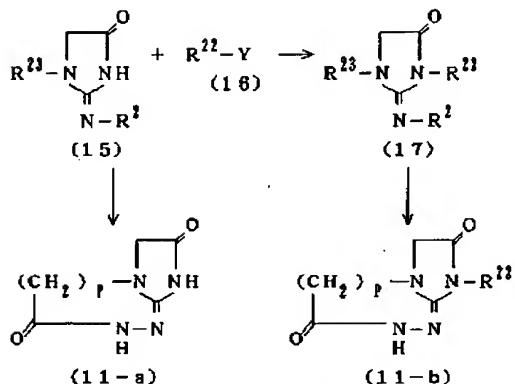
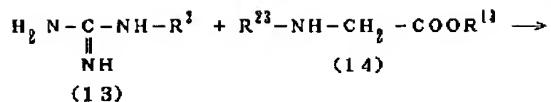
【補正内容】

【0137】

【化36】

-補8-

特開平7-133264



【手稿補正29】

### 【補正対象音類名】明細書

【補正対象項目名】 0143

#### 【補正方法】変更

\* [補正內容]

[0143]

[化37]

